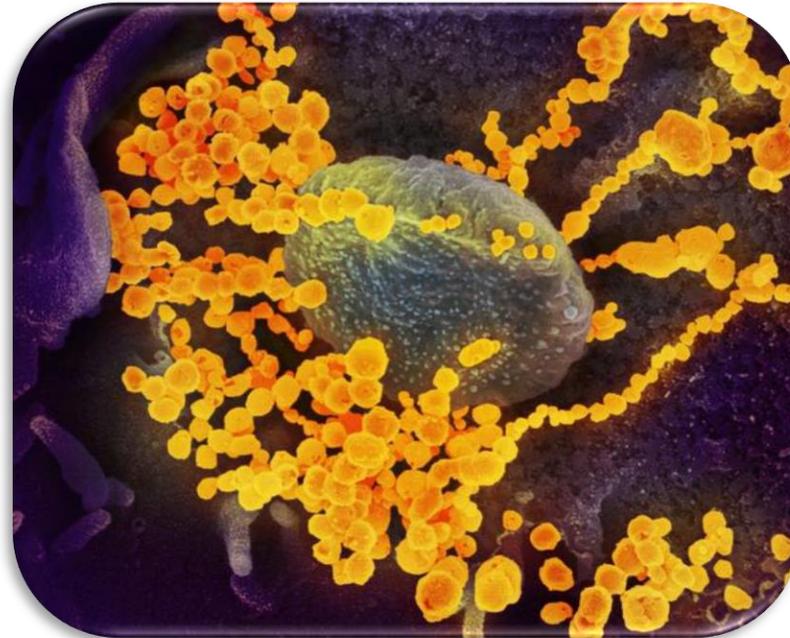


# SYNTHESE de la littérature scientifique sur le SRAS-CoV-2

## Thibault FIOLET

Ingénieur AgroParisTech, Doctorant à l'Université Paris-Saclay en Santé Publique

Auteur de [Quidansmonassiette.fr](http://Quidansmonassiette.fr)



Image, obtenue au microscope électronique, montre le virus Sars-CoV-2 à la surface d'une cellule cultivée en laboratoire. | NIAID-RML NIAID's Rocky Mountain Laboratories  
<https://www.niaid.nih.gov/news-events/novel-coronavirus-sarscov2-images>

QUOI DANS MON ASSIETTE?



 Suivre @T\_Fiolet

Thibault Fiolet

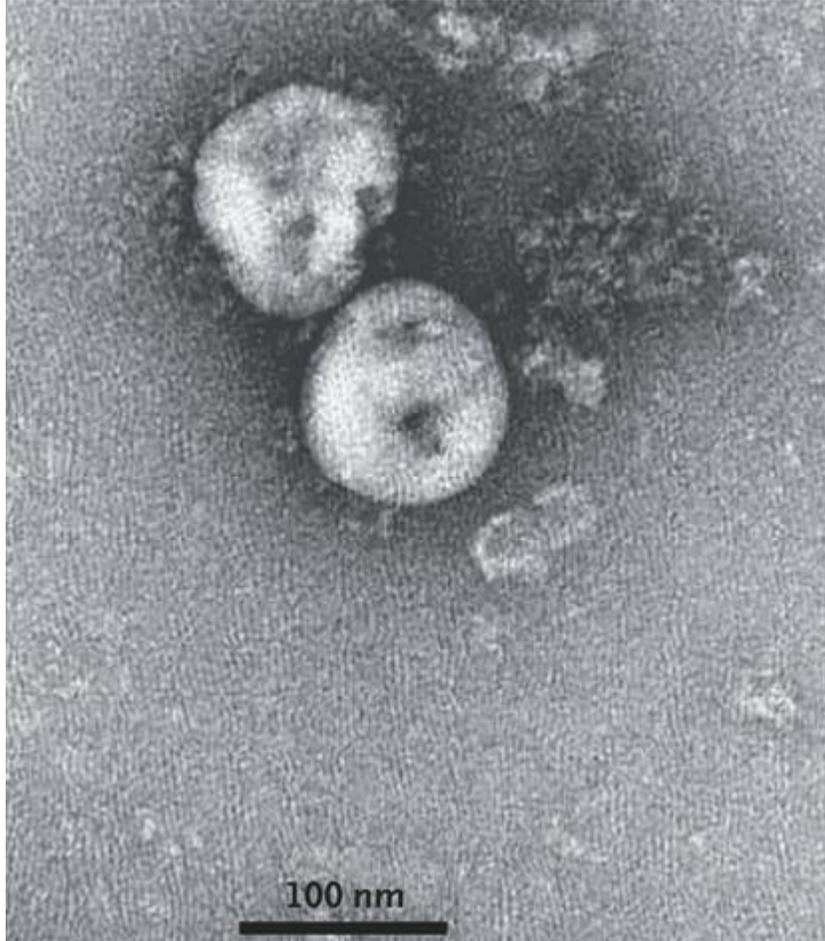
 YouTube


[Page Facebook](#)

[Page Tipeee](#)

# SRAS-CoV-2

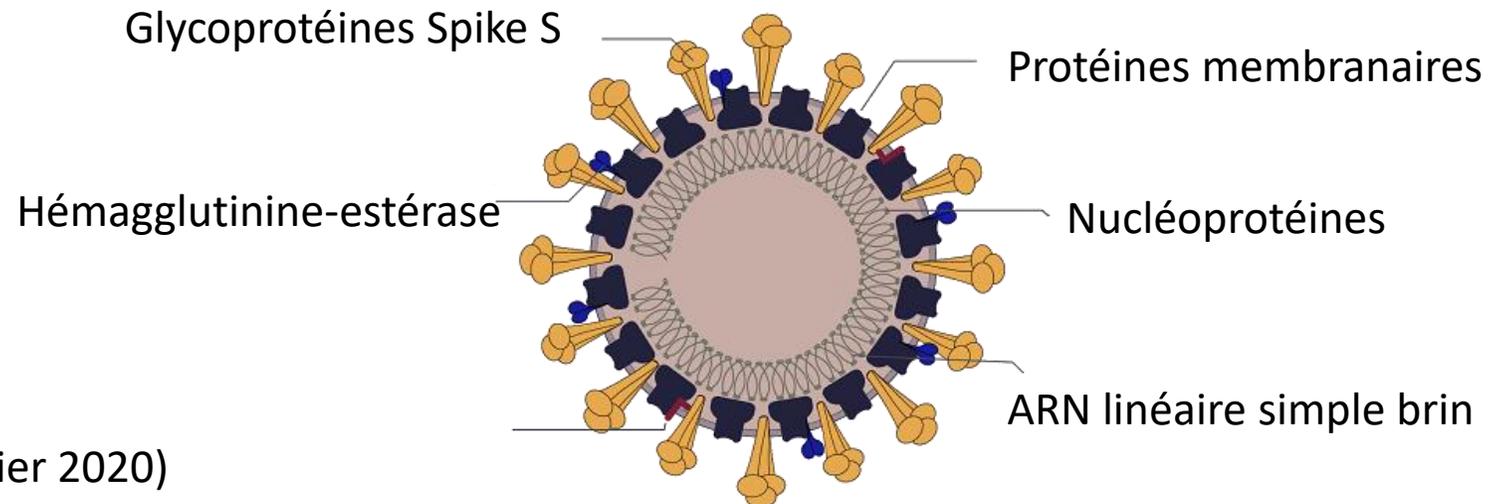


**Famille** : coronavirus

Virus sphériques enveloppés de 60 à 220 nm de diamètre

Symptômes respiratoires (de la toux, au rhume à la pneumonie ou détresse respiratoires) ou gastro-intestinaux

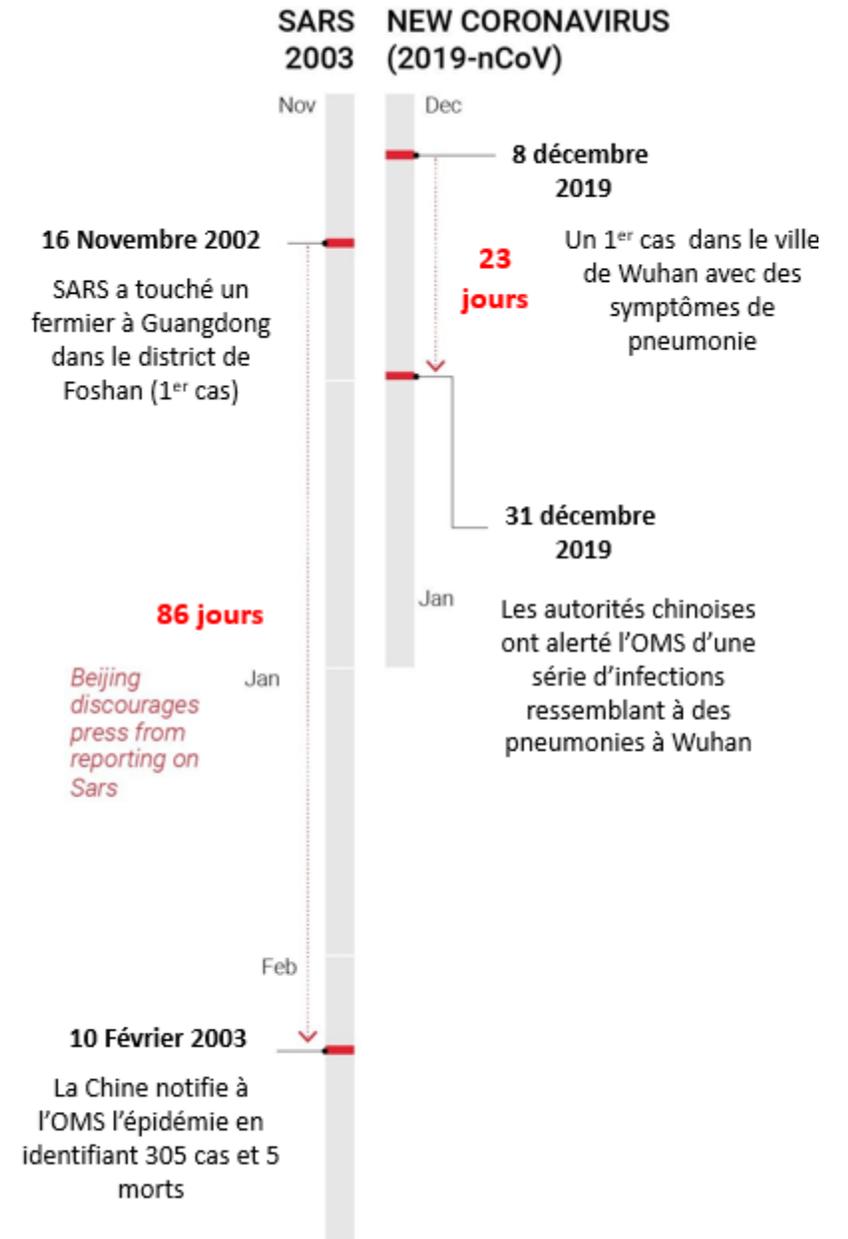
Entrée par le récepteur ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme*)



Microscopie électronique (Zhu, et al. NEJM, janvier 2020)

# BREF HISTORIQUE

- **31 décembre 2019** : Découverte d'une pneumonie inconnue
- **4 janvier 2020** : Premier Cluster à Hubei
- **12 Janvier** : Séquençage du génome
- **13 Janvier** : 1<sup>er</sup> cas importé en Thaïlande
- **23 Janvier** : Cas importé en Corée du Sud, Japon, Thaïlande et Singapour
- **28 Janvier**: Début de la mission conjointe OMS-Chine
- **30 Janvier** : Déclaration de l'urgence de santé publique de portée internationale
- **11 février** : Epidémie nommée COVID-19
- **3 Mars** : Pénurie d'équipements de protection
- **7 Mars** : 100 000 cas dans le Monde
- **11 Mars** : l'OMS déclare la Pandémie



# LES CORONAVIRUS

4 groupes de sous-virus : alpha, bêta, gamma et delta.

Les coronavirus alpha et bêta touchent l'Homme et les autres principalement les oiseaux

| <b>4 CORONAVIRUS</b>   | <b>SARS</b>   | <b>MERS</b>  | <b>SARS-NCOV-2</b>   |
|--|---|--|--|
| CoV-229E, CoV-OC43, CoV-NL-63,<br>CoV-HKU1<br>Responsables de 15-30% des<br>rhumes   | Syndrome respiratoire aigu<br>sévère<br>Découvert en 2002<br>en Chine<br><br>Létalité : 9,6%                                  | Syndrome respiratoire<br>du Moyen-Orient<br>Découvert en 2012<br>en Arabie Saoudite<br><br>Létalité : 34%            | Nouveau coronavirus<br>Découvert en 2019<br>en Chine<br><br>Létalité : 3,4% (monde)<br><b>Valeur provisoire</b>  |
| Des millions de cas  | 8 098 cas   | 2 374 cas  | Plus de 100 000 cas  |
| Transmissions par inhalation de<br>gouttelettes et aérosols par des<br>personnes infectées<br><br>Transmission par les<br>surfaces/mains contaminées | Transmission par des<br>gouttelettes par des<br>personnes infectées<br><br>Transmission par les<br>surfaces/mains contaminées | Transmission<br>interhumaine limitée<br>Transmissions par les<br>chameaux ou en<br>consommant leur lait<br>ou viande | Transmissions par des<br>gouttelettes et aérosols par<br>des personnes infectées<br>avec et sans symptômes<br>Transmission par les<br>surfaces/mains contaminées |

# QUELLES DIFFERENCES ENTRE GRIPPE ET COVID-19 ?

|   | COVID-19                                    | Grippe saisonnière                 |
|---|---|------------------------------------|
| <b>Transmissibilité</b><br><b>Taux de reproduction de base <math>R_0</math> *</b> | 2-3   | 1,27 [1,1-1,5]<br>H1N1 2009 : 1,46 |
| <b>Létalité</b>   | 3,4% (monde)                                | 0,1%<br><u>H7N9</u> : 36%          |
| <b>Intervalle de génération</b>   | 5-6 jours                                   | 3 jours                            |
| <b>Transmission pré-symptomatique</b>   | 24-48h                                      | 3-5 jours                          |
| <b>Incubation</b>   | 1-14 jours                                  | 1-4 jours                          |
| <b>Immunité antérieure</b>  | Aucune                                      | Possible + existence des vaccins   |
| <b>Enfants, vecteurs de transmissions</b>   | Taux d'attaque plus faible chez les enfants | Principaux vecteurs                |

\*comparaison directe du  $R_0$  difficile car les  $R_0$  sont spécifiques à une région et un moment

# QUELLE ORIGINE ? ZOONOTIQUE

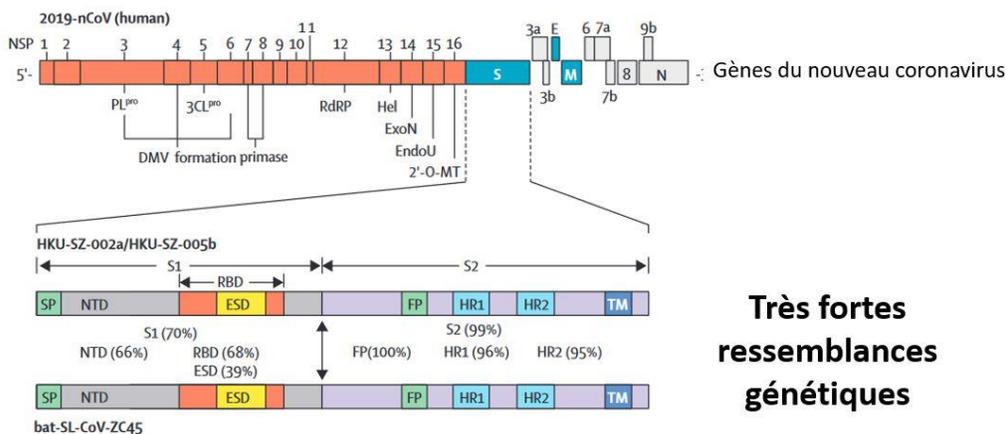


**Chauve-souris**  
**Hôte probable**

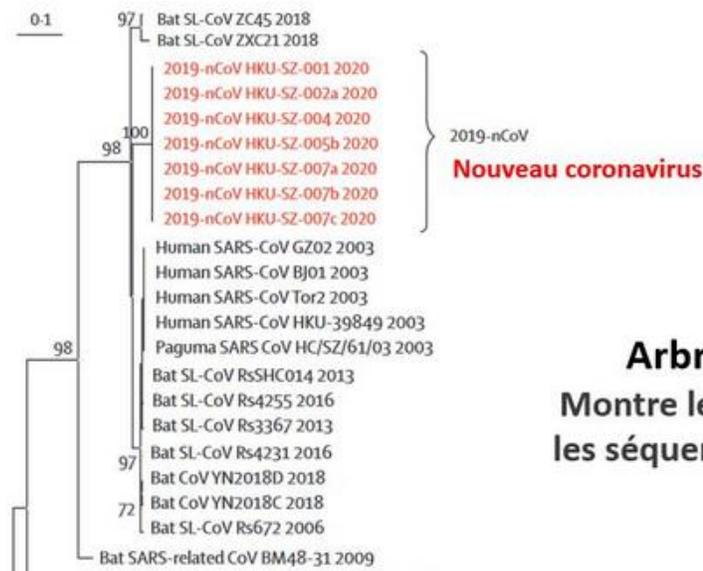
**Hôte intermédiaire**  
SRAS : Civette  
MERS : Dromadaire  
2019-nCoV : ??

**Contamination de l'homme** par contacts direct ou indirect

Très proche phylogénétiquement des **séquences virales de coronavirus de chauves-souris**



**Très fortes ressemblances génétiques**



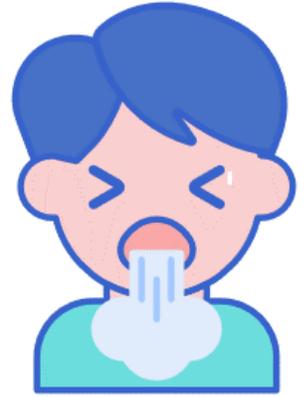
**Arbre phylogénétique**  
Montre les liens de parenté entre les séquences génétiques des virus

# QUELLES VOIES DE TRANSMISSION ?

Portes d'entrée du virus :

- par contact des yeux, nez, bouches avec des mains contaminées
- par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade

Transmission possible avant l'apparition des symptômes ([Ganyani 2020](#))



- ✓ Par des **main infectées** et par contact par des **surfaces infectées**
- ✓ Par des **projections de petites gouttelettes lors de la toux ou d'un éternuement** (voie par contact)
- ✓ Par **voie aérienne** (aérosol) : moins prépondérante
- ? Possible transmission par **matière fécale** (pas la voie principale, détection du virus dans les fécès, [Wang 2020](#))

Pas de cas de **transmission transplacentaire** identifié ([Huijun Chen 2020](#))

Par **voie digestive directe** : non (ANSES)

- ✗ Pas de preuves de transmissions de **l'animal de compagnie vers l'Homme** (ANSES)  
Si le génome du virus a été détecté dans les cavités nasales et orales d'un chien au contact d'un patient infecté à Hong Kong, la détection du génome n'est pas une preuve suffisante pour conclure à une infection de l'animal.

# CARACTERISTIQUES et SYMPTÔMES LIES AU SRAS-COV-2

## SYMPTOMES COURANTS

Fièvres

Toux

Myalgie (douleurs musculaires)

Fatigue

Troubles respiratoires (Dyspnée)

Lymphopénie (nombre anormalement bas de lymphocytes)

### Symptômes moins courants

Maux de tête, hémoptysie, diarrhée

**1 adulte sur 5 doit être hospitalisé (OMS\*)**

## DETECTION DU VIRUS (CHARGE VIRALE PAR RT-PCR)

- Principalement dans les **narines et la gorge** (Zou 2020)
- Dans le **sang** (très rare n=3 dans [l'étude de Wang 2020](#))
- Dans les **selles** jusqu'à 27 jours après les 1ers symptômes d'après l'analyse de [Wu 2020](#) + confirmé par Wang
- Dans la sueur (non étudié)
- Excrétion virale jusqu'à 20 jours après infection chez les survivants (Fei Zhou 2020)

## CONTAGIOSITE

- Délai de contagiosité pré-symptomatique : 24-48h
  - Intervalle de génération : 4-5 jours
  - Incubation : **1-14 jours (médiane à 5-6j)**
- (OMS, Lauer et al. 2020, [Ganyani](#), [Nishiura](#) )**
- Taux d'attaque secondaire des ménages : 15% ([Qifang Bi](#))

\* En Chine, il y avait 15% de cas sévères et 5% de cas critiques (1/5)

- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Ann Intern Med.* 2020;10.7326/M20-0504.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>
- Huijun Chen et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** *The Lancet.* [Volume 395, Issue 10226](#), 7–13 March 2020, Pages 809-815
- [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001737?query=featured_home)

# GRAVITE DES SYMPTÔMES

**CONFIRMATION  
EN LABORATOIRE**



- 80% de symptômes légers ou modérés
- 15% des symptômes sévères
- 5% de symptômes critiques

**SYMPTOMES**

**Admission en unité  
de soins intensifs**

**GUERISON**

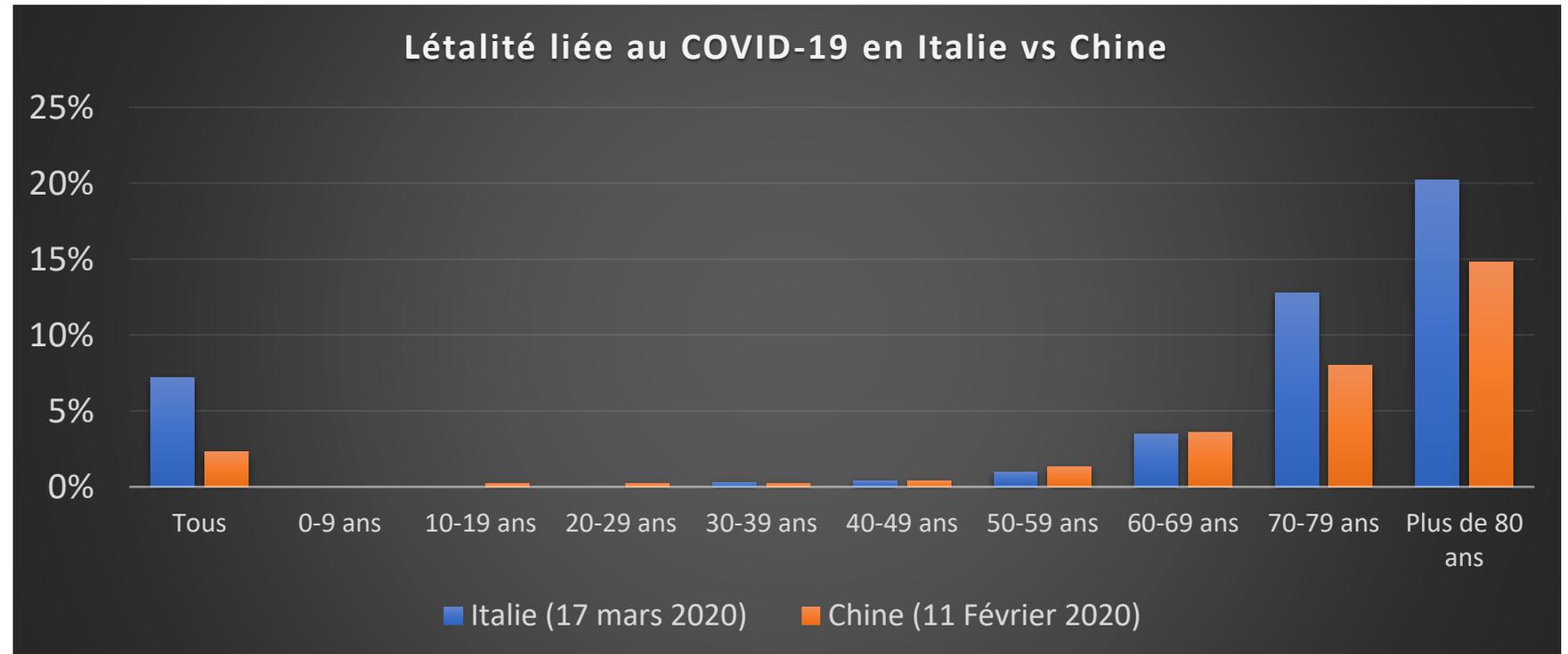
**DECES**

Adapté de Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

# SYMPTÔMES LIES AU COVID-19

$$\text{Létalité} = \frac{\text{Nb de décès}}{\text{Nb de cas confirmés}}$$

Source :  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>



## Létalité très similaire pour les 0-69 ans en Chine et en Italie

Les différences de létalité s'expliquent par des différences :

- **d'âge de la population** : les plus de 70 ans représentent 37,6% de la population italienne et 11,9% de la population chinoise. En Chine, il n'y a pas de données pour les plus de 90 ans
- la **définition d'un décès lié au COVID-19**. Il n'y a pas de définition internationale. Dans un sous-échantillon de 355 décès italiens, la plupart avaient 2 maladies pré-existances (appelées comorbidités) : 30% de cardiopathie ischémique, 36% de diabète, 20% de cancer, 25% de fibrillation auriculaire, 10% d'antécédent d'AVC
- **Choix de la stratégie de dépistage**. Si on privilégie le dépistage de cas sévère, il y a plus de chance qu'ils décèdent et d'avoir un CFR qui augmente

# COVID-19 dans les navires de croisières

## DIAMOND PRINCESS

Mis en quarantaine dans le port de Yokohama au Japon le 3 février

Sur 3711 personnes :

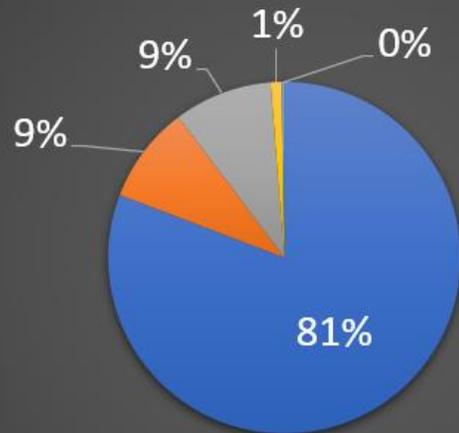
- 2999 non infectés
- 331 infectés sans symptômes
- 37 en soins intensifs
- 9 décès

## GRAND PRINCESS

Mis en quarantaine en Californie  
3571 personnes

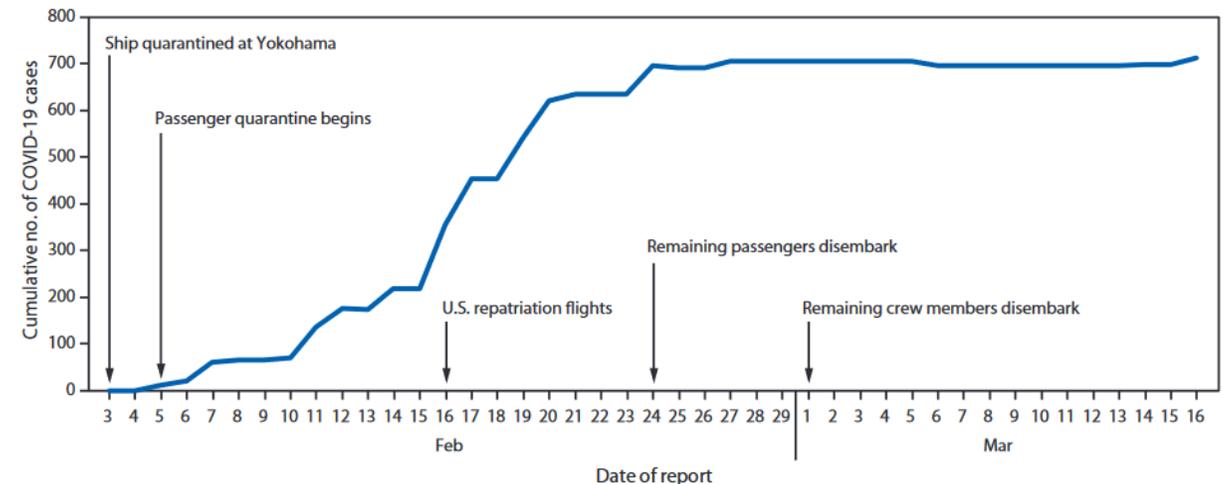
Sur 469 testés (au 21 Mars),  
78 personnes (16,6%) avait un  
test positif

### Répartition des symptômes au Diamond Princess



■ Non infectés    ■ Asymptomatiques    ■ Symptomatiques  
■ Soins intensifs    ■ Décès

FIGURE 1. Cumulative number of confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases\* by date of detection — Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, February 3–March 16, 2020



Source : US CDC

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6912e3-H.pdf>

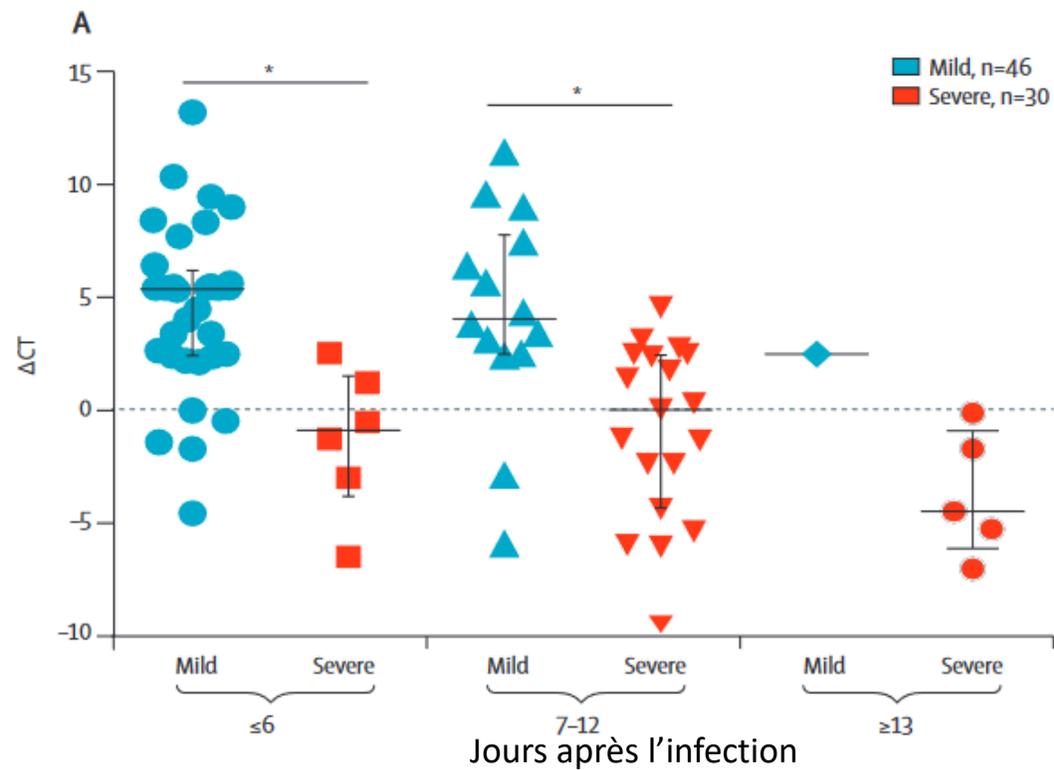
# CHARGE VIRALE des malades

76 patients (confirmés par RT-PCR) de l'hôpital de l'Université de Nanchang (Nanchang, Chine) du 21 janvier au 4 février 2020. Les auteurs ont quantifié la charge virale des échantillons nasopharyngés par RT-PCR avec le calcul du  $\Delta C_t = C_{t_{\text{échantillon}}} - C_{t_{\text{référence}}}$

« La **charge virale moyenne des cas graves était environ 60 fois plus élevée** que celle des cas bénins, ce qui suggère que des charges virales plus élevées pourraient être associées à des résultats cliniques graves. »

Les cas bénins se sont révélés avoir une clairance virale précoce, avec 90% de ces patients testés négatifs à plusieurs 10 jours après l'infection. En revanche, tous les cas graves sont restés positifs au jour 10 et après.

Comme pour le SRAS en 2002-2003, cette analyse suggère que les **patients atteints de COVID-19 sévère ont tendance à avoir une charge virale élevée et une longue période d'élimination des virus.**



Point méthode : Dans un test PCR (réaction en chaîne par polymérase) en temps réel, une réaction positive est détectée par accumulation d'un signal fluorescent. Le Ct (seuil de cycle) est défini comme le nombre de cycles requis pour que le signal fluorescent dépasse le niveau de fond. Les niveaux de Ct sont inversement proportionnels à la quantité d'acide nucléique cible dans l'échantillon → plus le niveau de Ct est bas, plus la quantité d'acide nucléique cible dans l'échantillon est élevée  
→ **Plus le  $\Delta C_t$  est bas, plus la quantité d'ARN viral dans l'échantillon est élevée**

# LES CAS ASYMPTOMATIQUES et NON DETECTES

Science

RESEARCH ARTICLES

Cite as: R. Li *et al.*, *Science*  
10.1126/science.abb3221 (2020).

## Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2)

Ruiyun Li<sup>1\*</sup>, Sen Pei<sup>2\*\*†</sup>, Bin Chen<sup>3\*\*</sup>, Yimeng Song<sup>4</sup>, Tao Zhang<sup>5</sup>, Wan Yang<sup>6</sup>, Jeffrey Shaman<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Department of Infectious Disease Epidemiology, School of Public Health, Faculty of Medicine, Imperial College London, London W2 1PG, UK. <sup>2</sup>Department of Environmental Health Sciences, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032, USA. <sup>3</sup>Department of Land, Air and Water Resources, University of California, Davis, CA 95616, USA. <sup>4</sup>Department of Urban Planning and Design, The University of Hong Kong, Hong Kong. <sup>5</sup>Ministry of Education Key Laboratory for Earth System Modeling, Department of Earth System Science, Tsinghua University, Beijing 10084, P. R. China. <sup>6</sup>Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032, USA.

\*These authors contributed equally to this work.

†Corresponding author. Email: sp3449@cumc.columbia.edu (S.P.); jls106@cumc.columbia.edu (J.S.)

Estimation of the prevalence and contagiousness of undocumented novel coronavirus (SARS-CoV2) infections is critical for understanding the overall prevalence and pandemic potential of this disease. Here we use observations of reported infection within China, in conjunction with mobility data, a networked dynamic metapopulation model and Bayesian inference, to infer critical epidemiological characteristics associated with SARS-CoV2, including the fraction of undocumented infections and their contagiousness. We estimate 86% of all infections were undocumented (95% CI: [82%–90%]) prior to 23 January 2020 travel restrictions. Per person, the transmission rate of undocumented infections was 55% of documented infections ([46%–62%]), yet, due to their greater numbers, undocumented infections were the infection source for 79% of documented cases. These findings explain the rapid geographic spread of SARS-CoV2 and indicate containment of this virus will be particularly challenging.

Les cas sont non détectés par manque de tests  
« Avant le 23 Janvier 2020  
86% de cas non détectés » Science

## CAS ASYMPTOMATIQUES

Basé sur la détection de cas en laboratoire

8,9% (bateau Diamond Princess : 331 asymptomatiques sur 3 711 passagers)

0,06% (Japon)

Véritable taux :

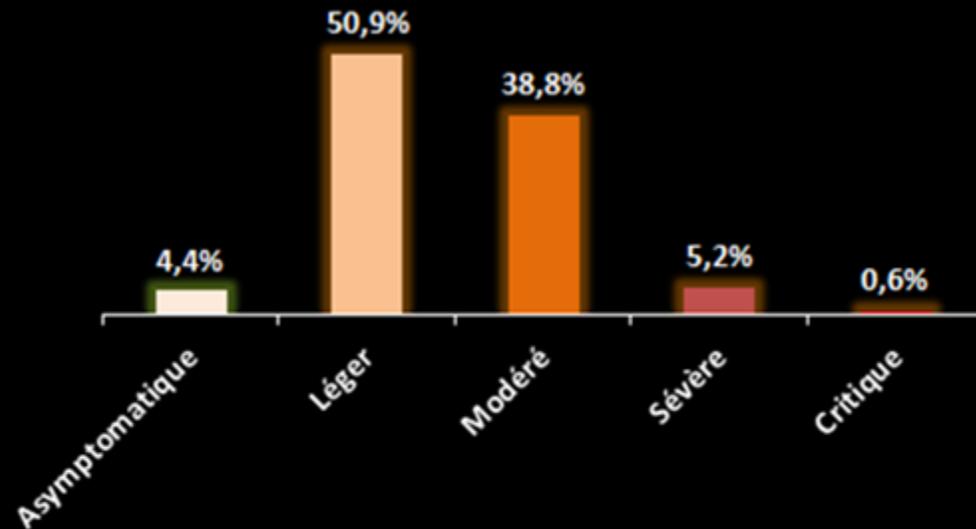
1-3% en Chine

(Source : ECDC)

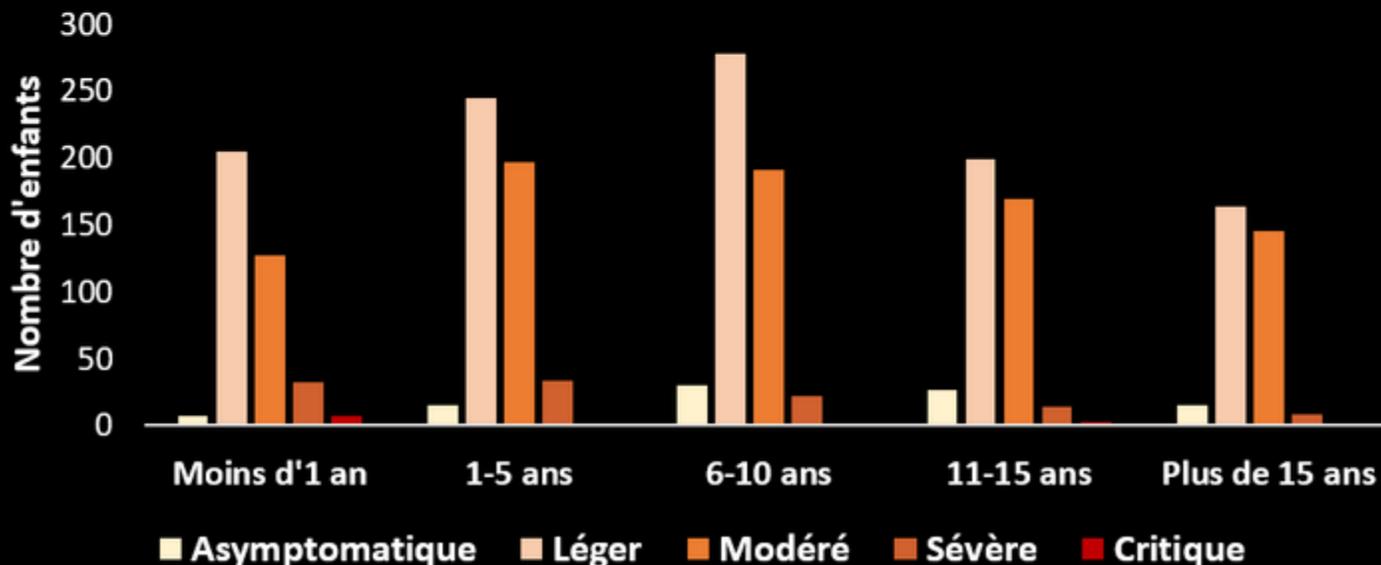
## POUR ALLER PLUS LOIN : études dans les « peer-review » journaux

| Auteur et journal                                  | Nombre d'individus                              | Symptômes  | Durée médiane entre infection et admission à l'hôpital | Admission en unité de soins intensifs |
|--|---|--|--|---------------------------------------|
| <a href="#">Huang</a><br>15 fév 2020<br>The Lancet | 41 patients chinois<br>25-64 ans                | Fièvre (98%), toux (76%), fatigue (44%), SRAS –(29%), crachats (11%), maux de tête (8%) et diarrhée (3%, un seul patient). Niveaux élevés en cytokines pro-inflammatoires  | 7j   | 10,5j                                 |
| Qun Li<br>29 Janv 2020<br>NEJM                     | 425 cas chinois<br>15 – 89 ans                  | Symptômes Non décrits<br>R0=2,2<br>Croissance épidémique : 0,10 par jour<br>Temps pour doubler le nb de cas : 7,4 jours  | 9,1-12,5<br><br>Incubation 5,2j<br>(moy)               |                                       |
| Xu XW 19 Fev 2020. BMJ                             | 62 cas chinois                                  | Fièvre (77%), toux (81%), expectorations (56%), mal de tête (34%), fatigue (52%), diarrhée (8%), respiration courte (3%)   | 1-4j<br>Incubation 4j                                  |                                       |
| Dawei Wang<br>JAMA                                 | 138 cas chinois<br>22-92 ans<br>(03/01/2020)    | Fièvre (98,6%), fatigue (69,6%), toux sèche (59,4%), dyspnée (31%), vertige (9,4%), diarrhée (10%), SRAS (8%), lymphopénie (70,3%), 26,1% transférés en USI<br>Létalité : 4,3%   | 7j   |                                       |
| CDC China<br><a href="#">JAMA</a>                  | 72 314 cas<br>44 672 (62%)<br>confirmés en labo | symptômes légers (81%) et 14% de cas graves (dyspnée, infiltrats pulmonaires...) et 5% critiques (insuffisance respiratoire, choc septique, dysfonctions d'organes)<br>Létalité : 2,3%   |  |                                       |
| Wei-jie Guan<br>28 Février 2020<br>NEJM            | 1 099 cas chinois                               | 88,7% de fièvre, toux (67,8%, diarrhée (3,8%), lymphocytopenie (83,2%)<br>6,1% d'admission en soins intensifs<br>Létalité : 1,4%   | Incubation : 4j  |                                       |
| Fei Zhou.<br>11 Mars 2020<br>The Lancet            | 191 cas (31/01/2020)<br>18-87 ans               | Augmentation des probabilités de décès à l'hôpital associées à un âge avancé , une évaluation séquentielle de la défaillance d'organes plus élevée (Score SOFA).<br>La durée médiane de l'excrétion virale était de 20,0 jours chez les survivants, mais le SRAS-CoV-2 était détectable jusqu'à la mort chez les décédés. La durée la plus longue observée de l'excrétion virale chez les survivants était de 37 jours ! | 11j  |                                       |
| Ministero della Salute                             | 31 506 cas<br>(17/03/2020)                      | Hospitalité avec symptômes : 12 894<br>Soins intensifs : 2 060<br>Létalité : 2 503 Guéris : 2 941  |  |                                       |
| OMS-Chine<br><br>24/03/2020                        |   | 80% de symptômes légers/modérés<br>14% symptômes sévères<br>Thibault FIOLET - Quidansmonassiette.fr  | Incubation 5-6<br>jours                                | 14                                    |

## Sur 2 141 enfants en Chine



## Gravité des symptômes liés au COVID-19 selon l'âge



## SYMPTOMES CHEZ LES ENFANTS

Une étude du journal *Pediatrics* décrit 2 141 enfants en Chine atteints de coronavirus (34% des cas confirmés en laboratoire et 66% de cas suspectés).

Dans toutes les catégories d'âge, les enfants et les ados présentent souvent pas de symptômes ou des symptômes légers (fièvre, toux) ou modérés (pneumonie). Les symptômes sévères sont très rares,

<https://www.aappublications.org/news/2020/03/16/coronavirus031620>

## SYMPTOMES CHEZ LES ENFANTS

Une étude du journal [NEJM](#) a suivi 1 391 enfants en Chine avec 171 cas confirmés (12,3%). L'âge médian des enfants infectés était de 6,7 ans.

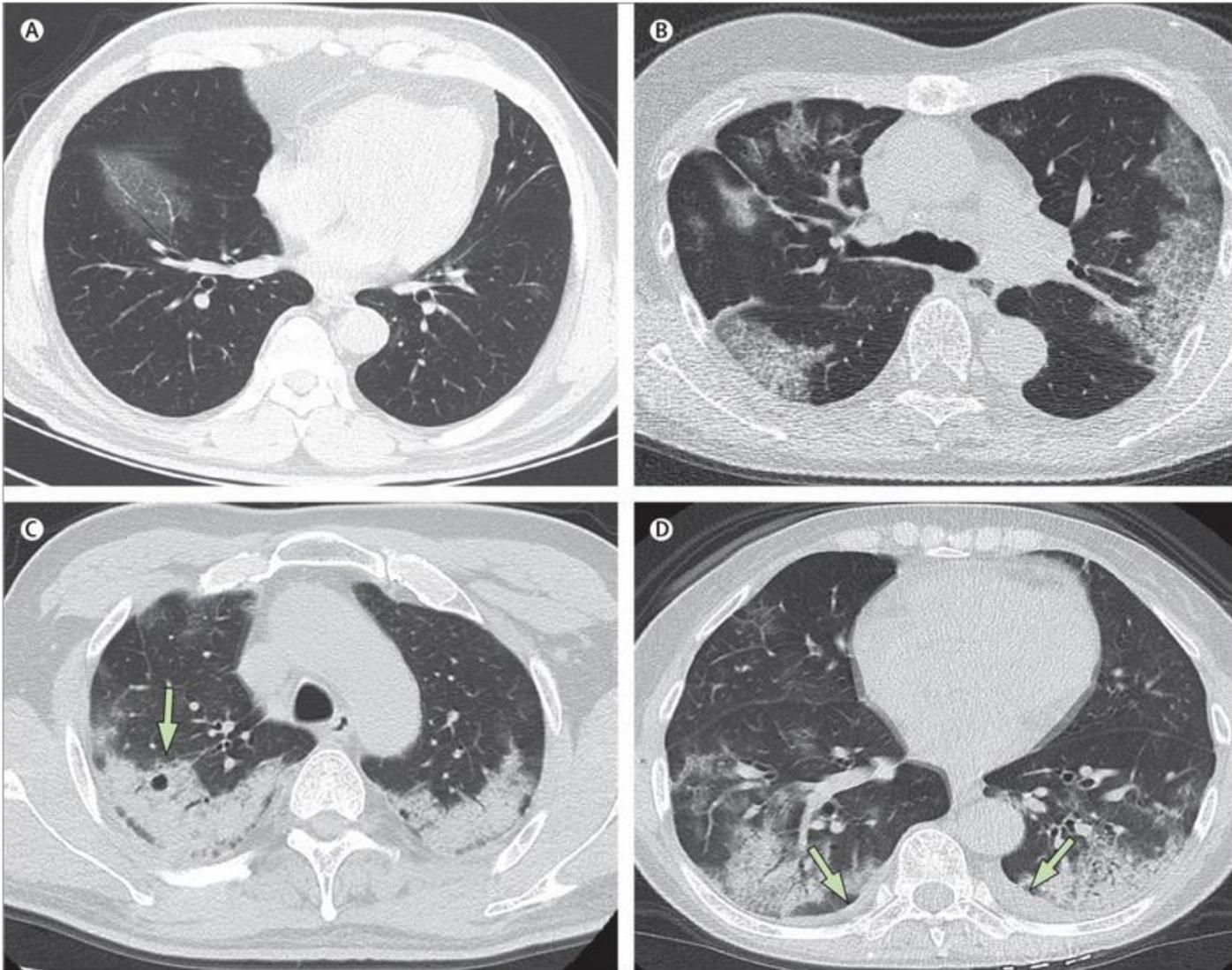
La fièvre était présente chez 41,5% des enfants à tous les stades de la maladie  
**15,8% des enfants n'avaient pas de symptômes.**

- **21 patients ont été hospitalisés** dans un état stable
  - 3 patients ont nécessité des soins intensifs et une assistance respiratoire : **tous avaient des comorbidités** (hydronéphrose, leucémie + chimiothérapie, intussusception)
  - 6 patients (3,5%) présentaient une lymphopénie (moins de 1 200 lymphocytes par microlitre de sang).
- L'observation radiologique la plus fréquente était l'infiltrat en verre dépoli bilatéral (32,7%)

Au 8 mars 2020, **un patient était décédé**. Un enfant de 10 mois présentant une intussusception avec défaillance multiviscérale est mort quatre semaines après son admission. 149 patients ont été autorisés à sortir de l'hôpital.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>

# SCANNERS THORACIQUES (CT SCAN) des patients infectés



Etude dans le journal The Lancet sur 81 patients admis à l'hôpital entre le 20 décembre 2019 et le 23 janvier 2020 (52% d'hommes et âge moyen de 49,5 ans)

- (A) Homme de 56 ans, 3j après l'apparition des symptômes : opacité focale du verre dépoli associée à un épaississement septal interlobulaire et intralobulaire lisse dans les lobes inférieurs droits
- (B) Femme de 74 ans, 10 jours après l'apparition des symptômes : opacité bilatérale du verre dépoli périphérique associée à un épaississement septal interlobulaire et intralobulaire lisse
- (C) Femme de 61 ans, 20 jours après le début des symptômes: schéma de consolidation prédominant bilatéral et périphérique avec un changement kystique rond en interne (flèche)
- (D) Femme de 63 ans, 17 jours après le début des symptômes: schéma mixte bilatéral et périphérique associé à des bronchogrammes aériens dans les lobes inférieurs et supérieurs, avec une petite quantité d'épanchement pleural (flèches).

# EST-CE QUE LE COVID-19 VA DISPARAÎTRE CET ÉTÉ (EFFET SAISONNIER) ?

## IMPOSSIBLE D'Y REpondre AVEC CERTITUDE

- 1- Nous n'avons pas encore vécu 1 an avec ce nouveau virus
- 2- Le nouveau virus agissent différemment des virus introduits depuis longtemps
- 3- L'effet saisonnier est à lié à la proximité plus importante en hiver entre les gens qu'en été (où les gens sortent plus)

Established in 1871  
**Swiss Medical Weekly**

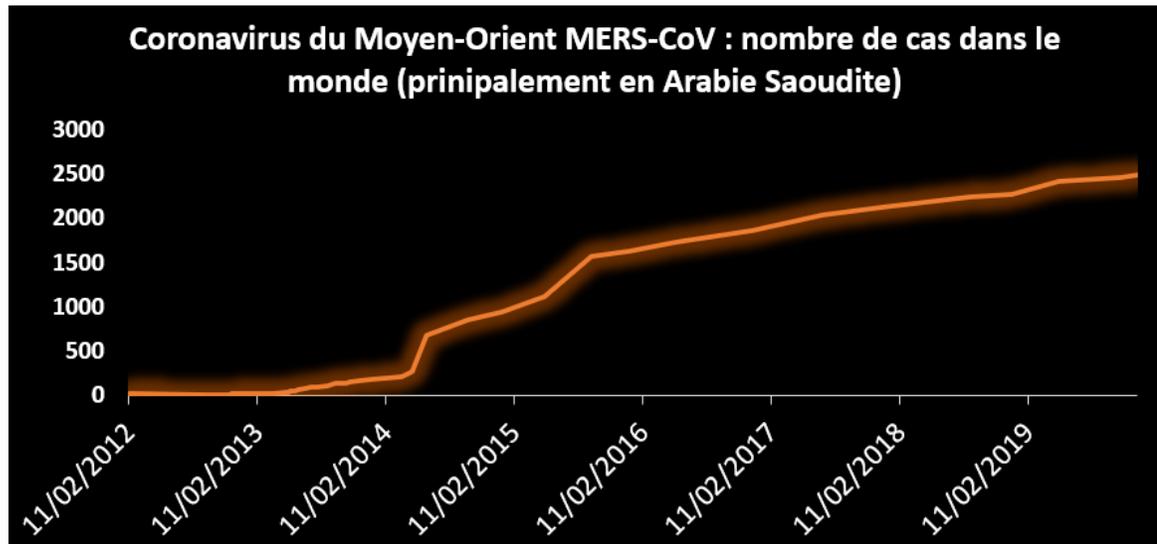
Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift  
An open access, online journal • [www.smw.ch](http://www.smw.ch)

Original article | Published 16 March 2020 | doi:10.4414/smw.2020.20224  
Cite this as: Swiss Med Wkly. 2020;150:w20224

Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic

Neher Richard A.<sup>1</sup>, Dyrdak Robert<sup>1</sup>, Druelle Valentin<sup>1</sup>, Hodcroft Emma B.<sup>1</sup>, Albert Jan<sup>1</sup>

Coronavirus MERS-CoV :  
pas d'effet saisonnier

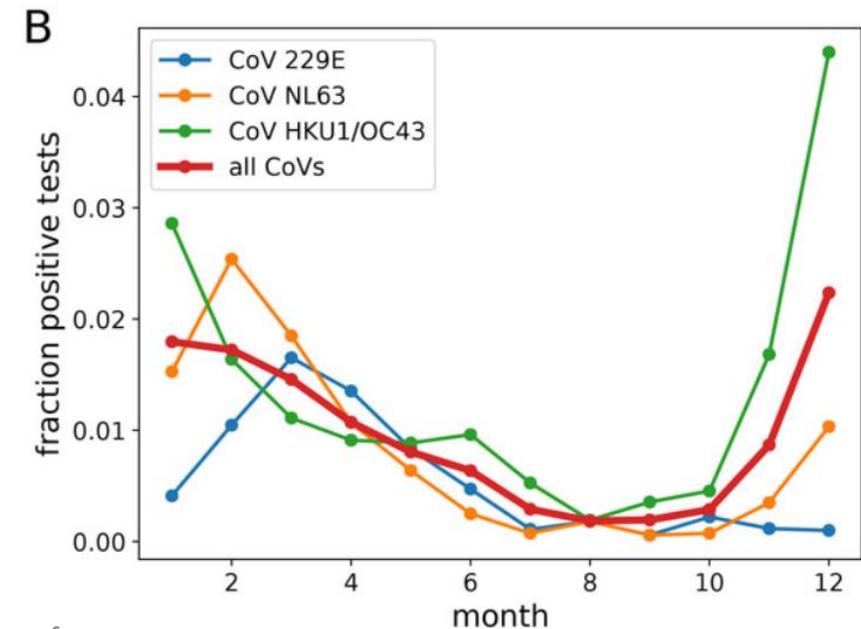


WHO Situation Report

24/03/2020

Coronavirus 229E, NL63, HKU1, OC43 responsables du rhume :  
effet saisonnier

(Données suédoises 2010-2019 : Neher et al. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20224)



# EST-CE QUE LE SRAS-COV-2 A ÉTÉ CREE PAR L'HOMME ?

## NON

En comparant les données disponibles sur la séquence du génome pour les souches de coronavirus connues, nous pouvons fermement déterminer que **le SRAS-CoV-2 provient de processus naturels**

Les scientifiques ont analysé le modèle génétique des protéines de pointe, des armatures à l'extérieur du virus qu'il utilise pour saisir et pénétrer les parois externes des cellules humaines et animales.

Les scientifiques ont découvert que la portion RBD des protéines de pointe SARS-CoV-2 avait évolué pour cibler efficacement une caractéristique moléculaire à l'extérieur des cellules humaines appelée ACE2, un récepteur impliqué dans la régulation de la pression artérielle. **La protéine de pointe SARS-CoV-2 était si efficace pour lier les cellules humaines, en fait, que les scientifiques ont conclu qu'elle était le résultat de la sélection naturelle et non le produit du génie génétique.**

24/03/2020

Thibault FIOLET - Quoidansmonassiette.fr

Check for updates

correspondence

## The proximal origin of SARS-CoV-2

**To the Editor** — Since the first reports of novel pneumonia (COVID-19) in Wuhan, Hubei province, China<sup>1,2</sup>, there has been considerable discussion on the origin of the causative virus, SARS-CoV-2<sup>3</sup> (also referred to as HCoV-19)<sup>4</sup>. Infections with SARS-CoV-2 are now widespread, and as of 11 March 2020, 121,564 cases have been confirmed in more than 110 countries, with 4,373 deaths<sup>5</sup>.

SARS-CoV-2 is the seventh coronavirus known to infect humans; SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 can cause severe disease, whereas HKU1, NL63, OC43 and 229E are associated with mild symptoms<sup>6</sup>. Here we review what can be deduced about the origin of SARS-CoV-2 from comparative analysis of genomic data. We offer a perspective on the notable features of the SARS-CoV-2 genome and discuss scenarios by which they could have arisen. Our analyses clearly show that SARS-CoV-2 is not a laboratory construct or a purposefully manipulated virus.

While the analyses above suggest that SARS-CoV-2 may bind human ACE2 with high affinity, computational analyses predict that the interaction is not ideal<sup>7</sup> and that the RBD sequence is different from those shown in SARS-CoV to be optimal for receptor binding<sup>7,11</sup>. Thus, the high-affinity binding of the SARS-CoV-2 spike protein to human ACE2 is **most likely the result of natural selection** on a human or human-like ACE2 that permits another optimal binding solution to arise. This is strong evidence that SARS-CoV-2 is not the product of purposeful manipulation.

**2. Polybasic furin cleavage site and O-linked glycans.** The second notable feature of SARS-CoV-2 is a polybasic cleavage site (RRAR) at the junction of S1 and S2, the two subunits of the spike<sup>8</sup> (Fig. 1b). This allows effective cleavage by furin and other proteases and has a role in determining viral infectivity and host range<sup>12</sup>. In addition, a leading proline is also inserted at this site in SARS-CoV-2, thus

low-pathogenicity avian influenza viruses into highly pathogenic forms<sup>16</sup>. The acquisition of polybasic cleavage sites by HA has also been observed after repeated passage in cell culture or through animals<sup>17</sup>.

The function of the predicted O-linked glycans is unclear, but they could create a 'mucin-like domain' that shields epitopes or key residues on the SARS-CoV-2 spike protein<sup>18</sup>. Several viruses utilize mucin-like domains as glycan shields involved in immunoevasion<sup>19</sup>. Although prediction of O-linked glycosylation is robust, experimental studies are needed to determine if these sites are used in SARS-CoV-2.

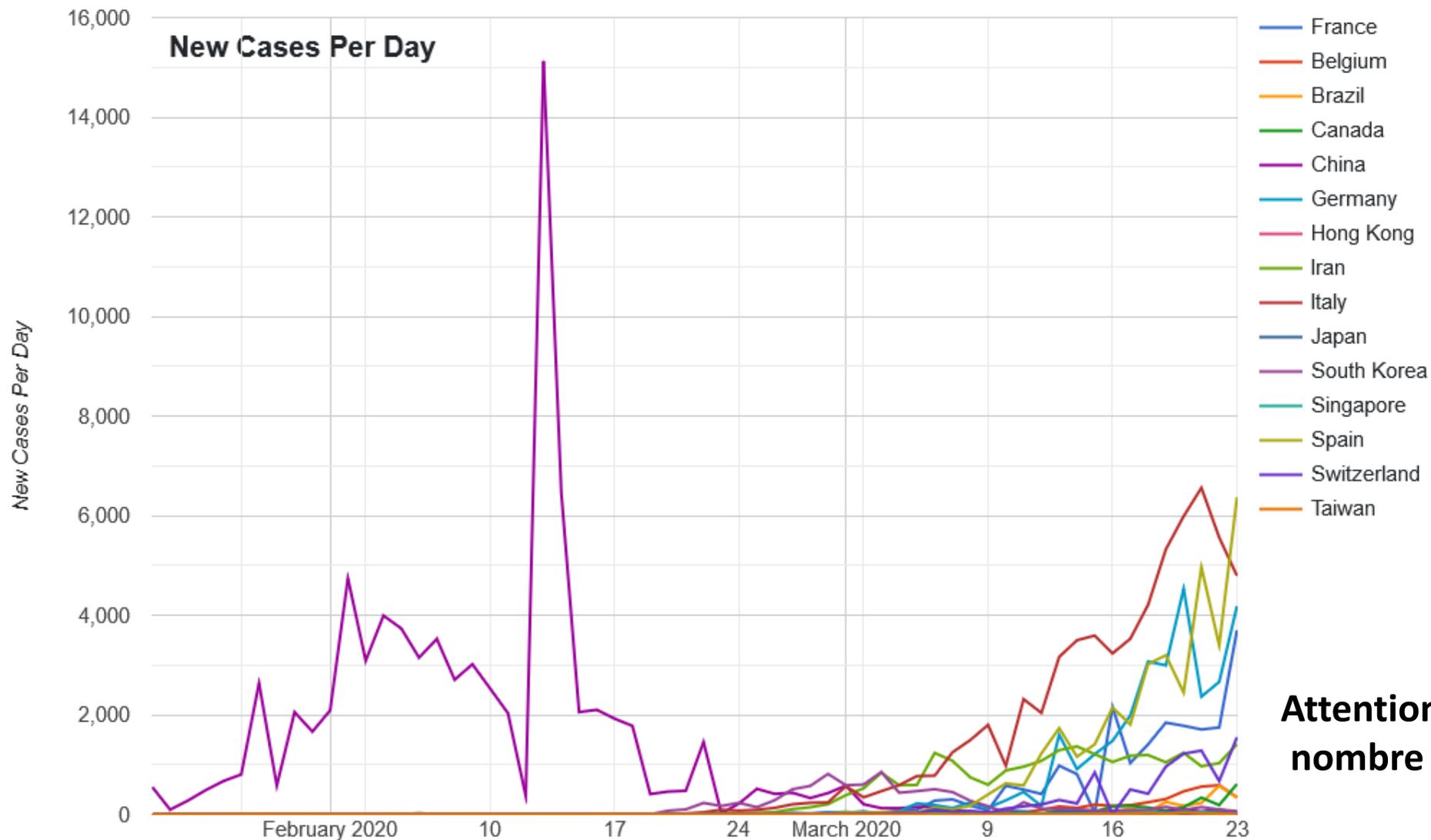
### Theories of SARS-CoV-2 origins

It is improbable that SARS-CoV-2 emerged through laboratory manipulation of a related SARS-CoV-like coronavirus. As noted above, the RBD of SARS-CoV-2 is optimized for binding to human ACE2 with an efficient solution different from those previously reported<sup>20</sup>. Furthermore, if

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9#Sec4>

# SITUATION DANS LE MONDE

## INCIDENCE = NOMBRE DE NOUVEAUX CAS PAR JOUR



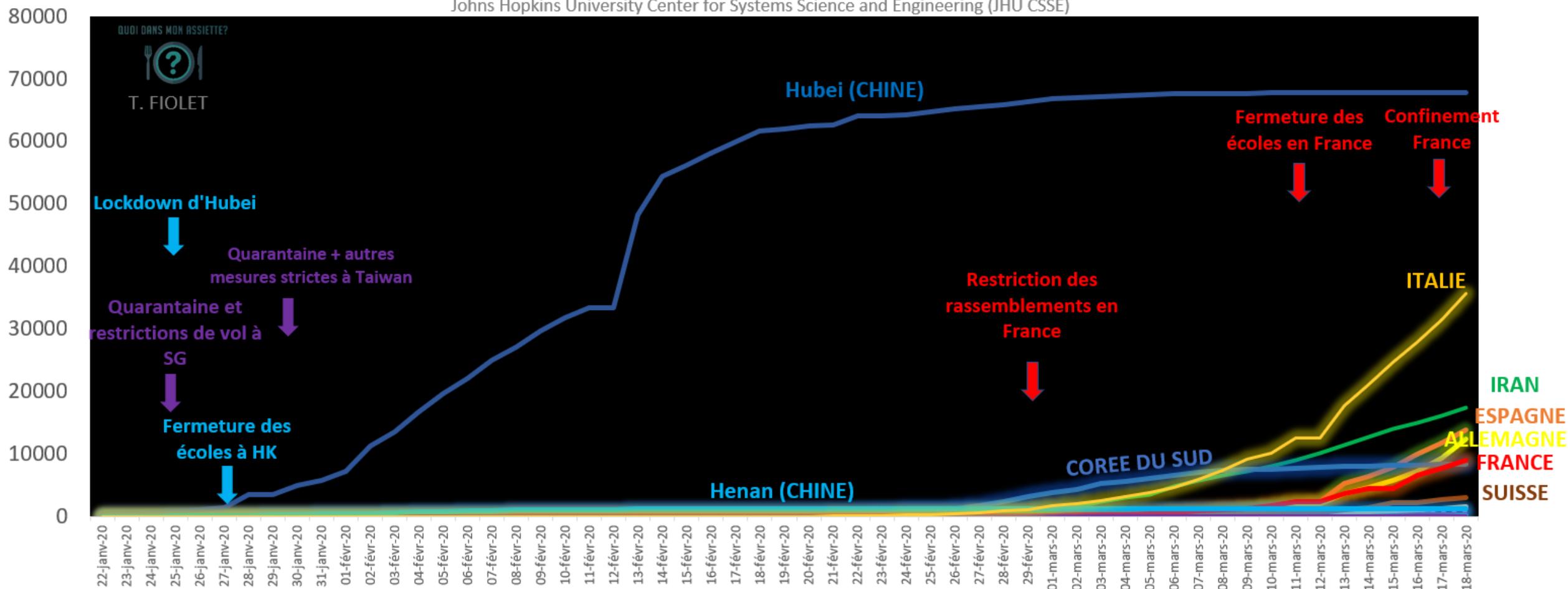
**Attention ce n'est pas un nombre de cas cumulés**

# SITUATION DANS LE MONDE

## Nombre de cas cumulés

EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS depuis le 22 janvier 2020 dans le monde

Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering (JHU CSSE)

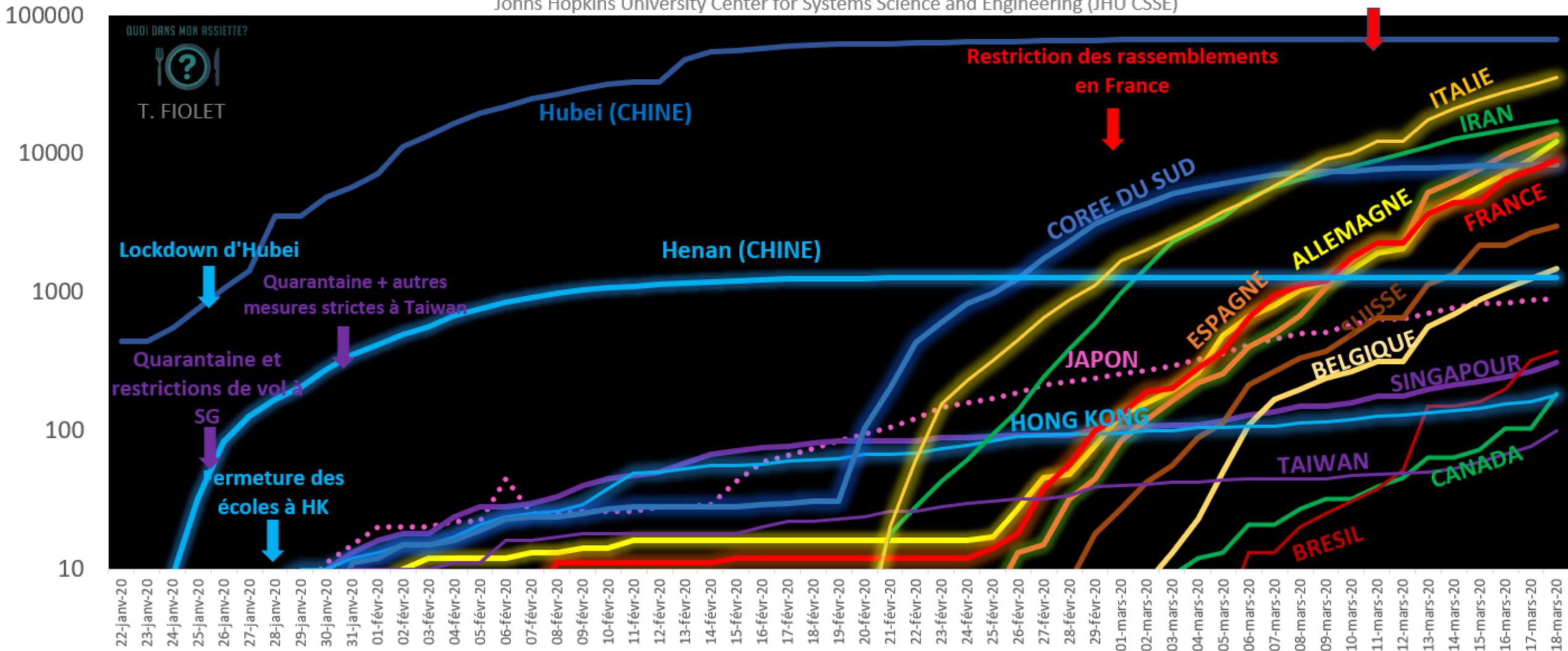


# SITUATION DANS LE MONDE

## Nombre de cas cumulés – Echelle logarithmique

EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS depuis le 22 janvier 2020 dans le monde

Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering (JHU CSSE)

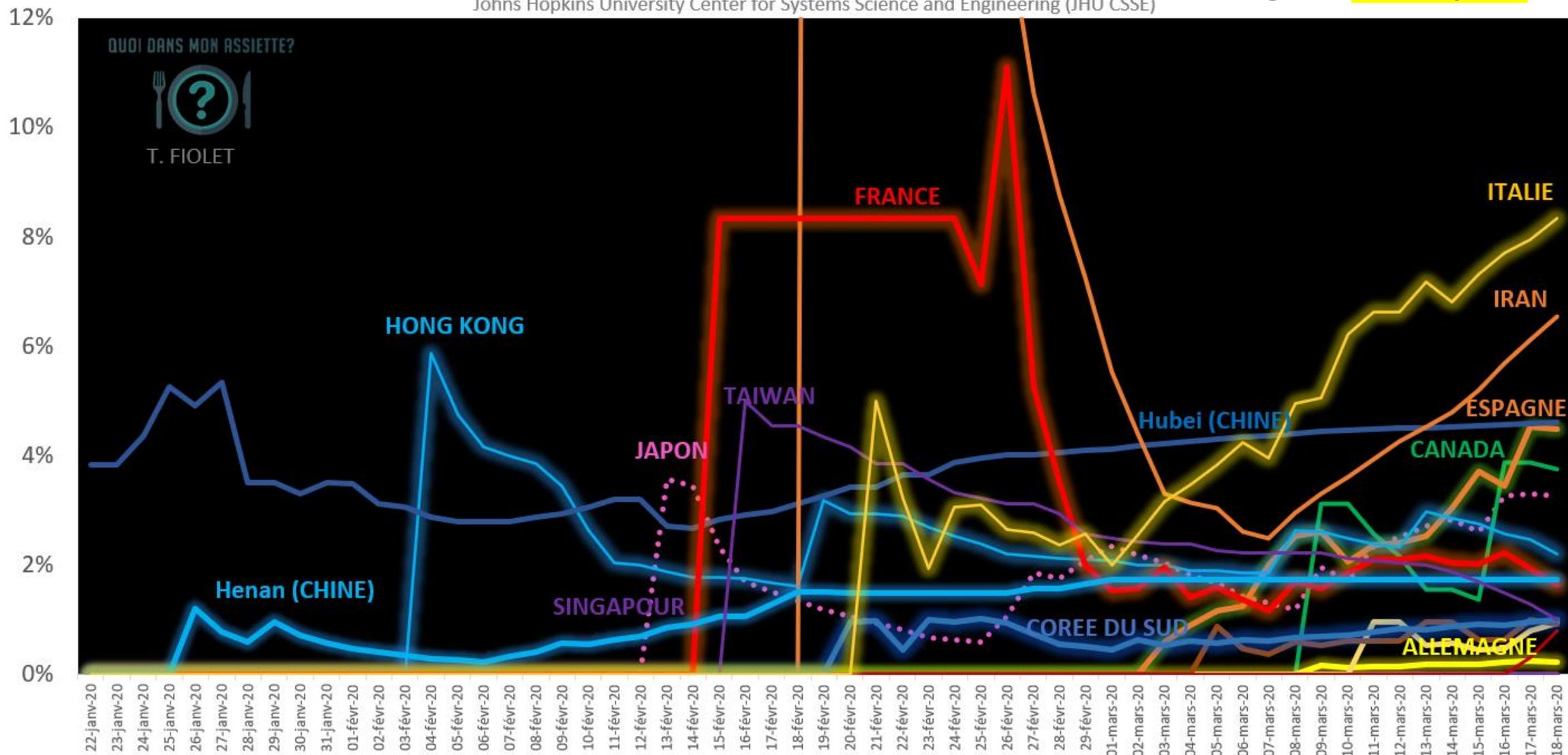


# SITUATION DANS LE MONDE

## TAUX DE LETALITE

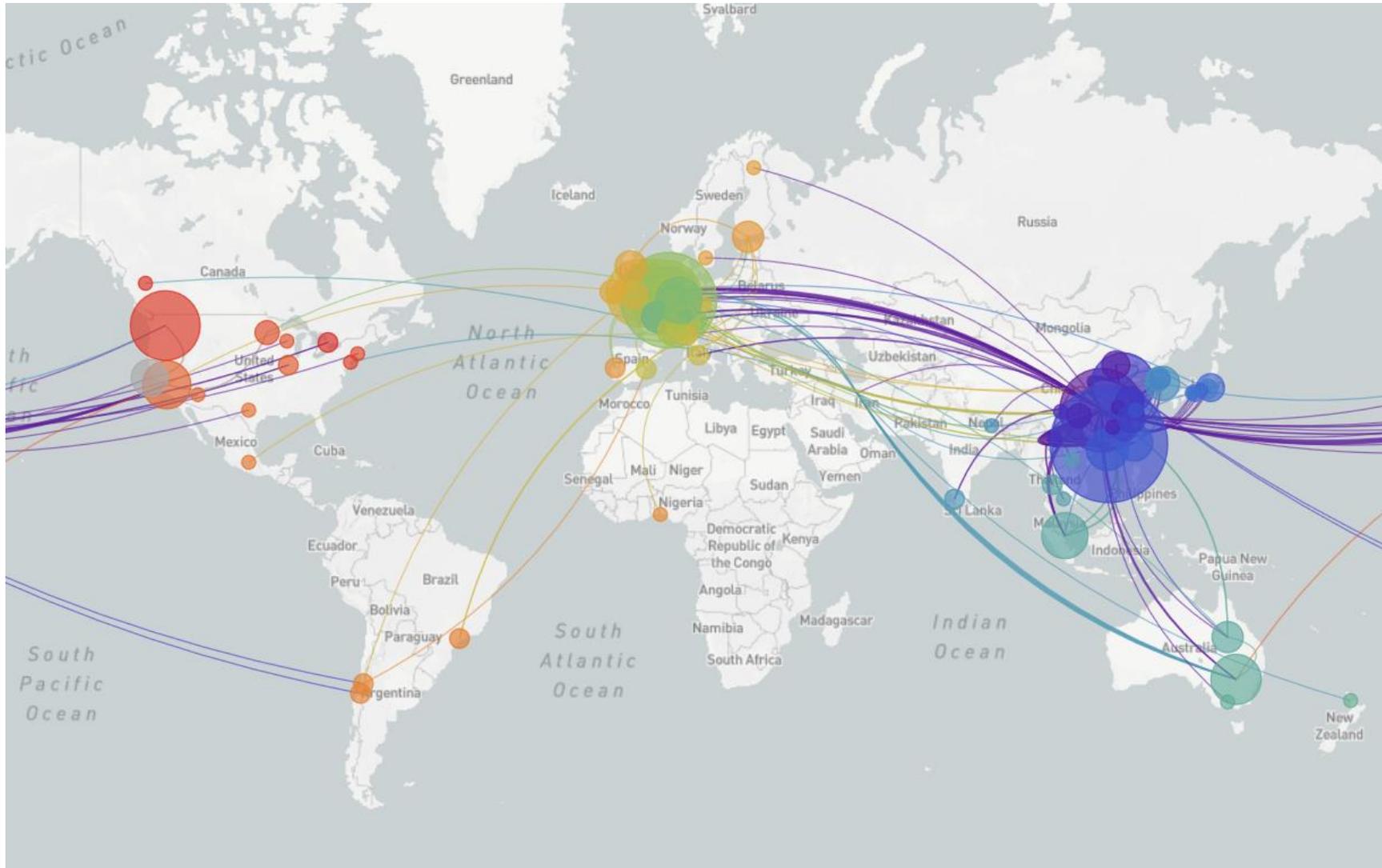
(Attention : indicateur qui dépend du nombre de tests effectués, de la détection des cas asymptomatiques et légers – voir diapo 42)

EVOLUTION DES TAUX DE LETALITE depuis le 22 janvier 2020 dans le monde  
Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering (JHU CSSE)



# ANALYSE GENOMIQUE DE LA PROPAGATION DU COVID-19

Source : <https://nextstrain.org/ncov>

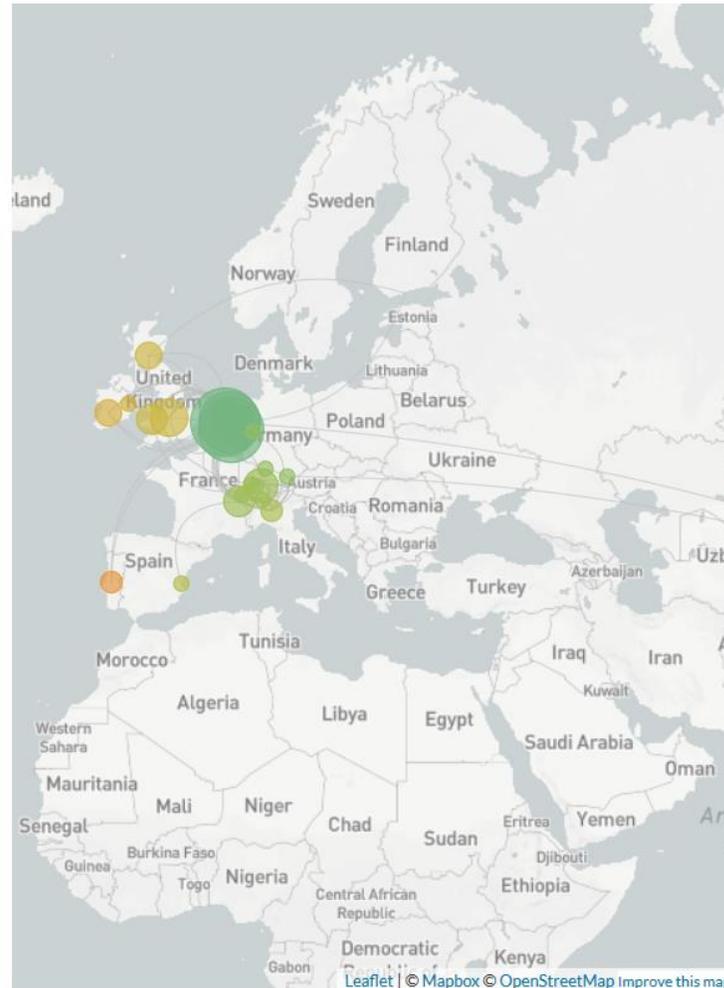
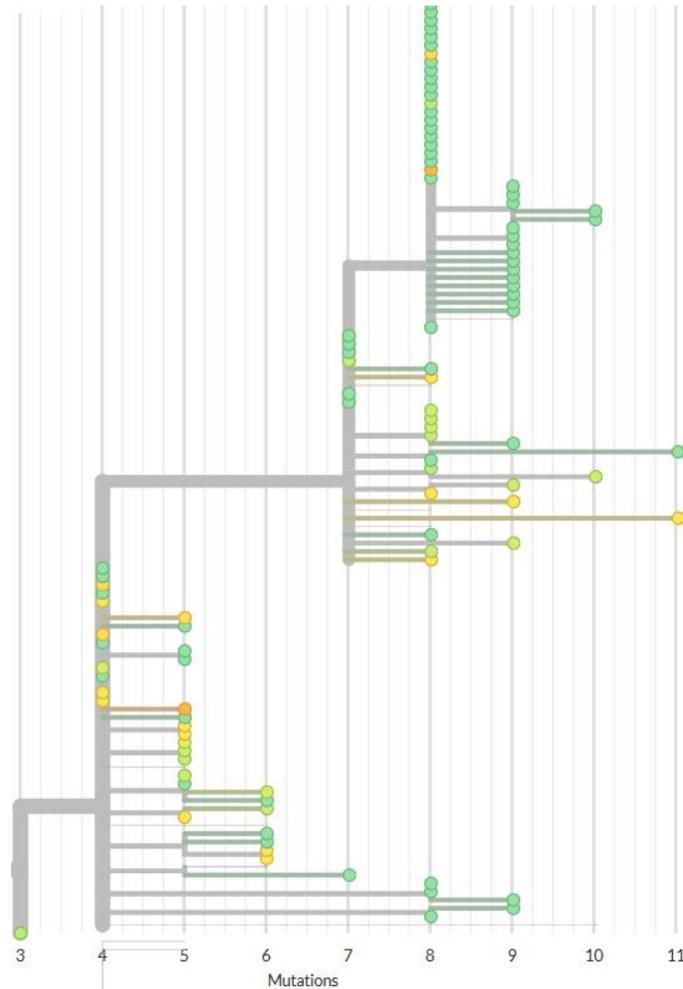


Le virus a été introduit à plusieurs reprises dans de nombreuses régions du globe. Toutes les introductions n'entraînent pas une transmission locale.

Nous observons des preuves de transmission locale à travers l'Europe, certaines parties des États-Unis, la Chine et l'Asie du Sud-Est.

# ANALYSE GENOMIQUE DE LA PROPAGATION DU COVID-19

Source : <https://nextstrain.org/ncov>

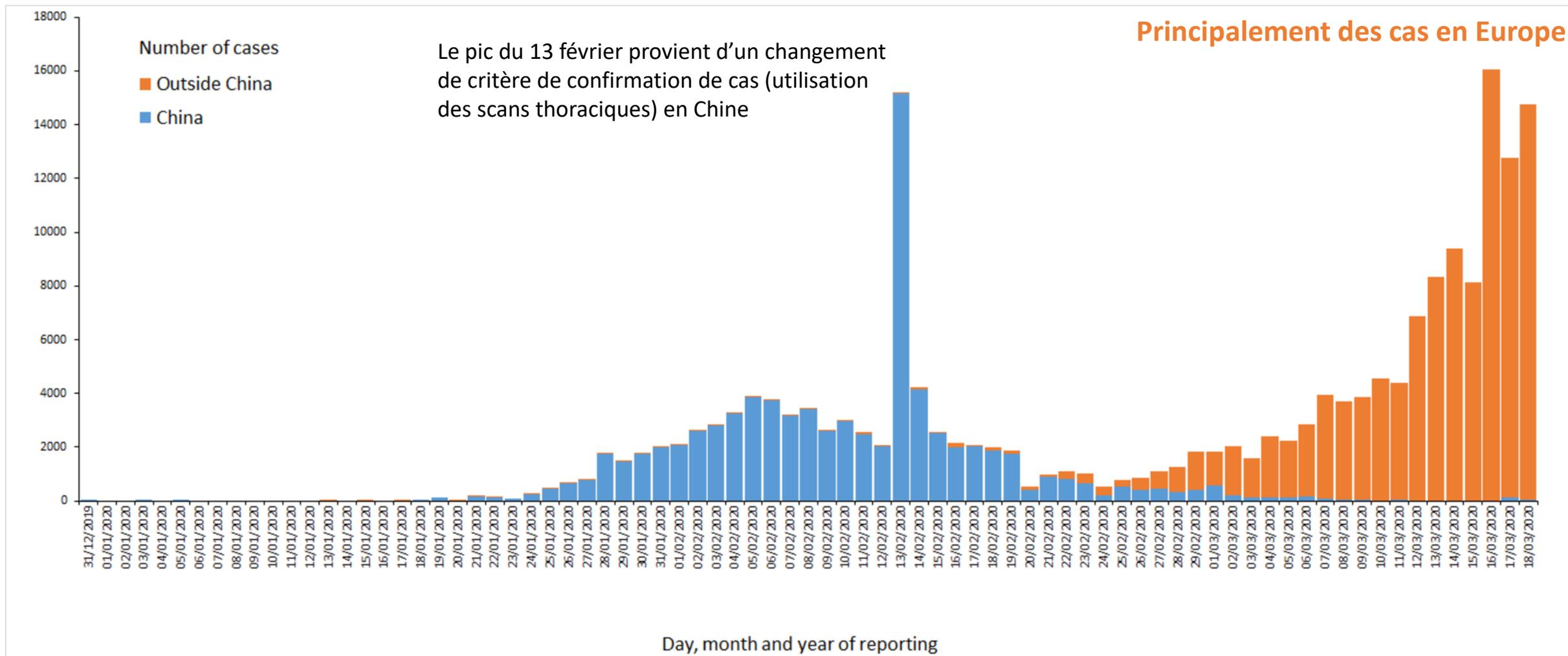


Nous observons un grand clade de séquences d'Europe. Il est important de noter que des séquences de nombreux pays différents s'intercalent, ce qui indique COVID-19 circule déjà assez largement à travers l'Europe.

En zoomant sur la carte, on observe qu'il existe de nombreux liens entre l'Italie et d'autres zones ; il est toutefois important de garder à l'esprit que la direction de ces liens ne peut pas toujours être déduite avec certitude. D'autres hypothèses peuvent également expliquer ces données (par exemple, si un cas non échantillonné a infecté à la fois un cas secondaire séquencé en Italie et un cas secondaire séquencé ailleurs).

# INCIDENCE DU COVID-19

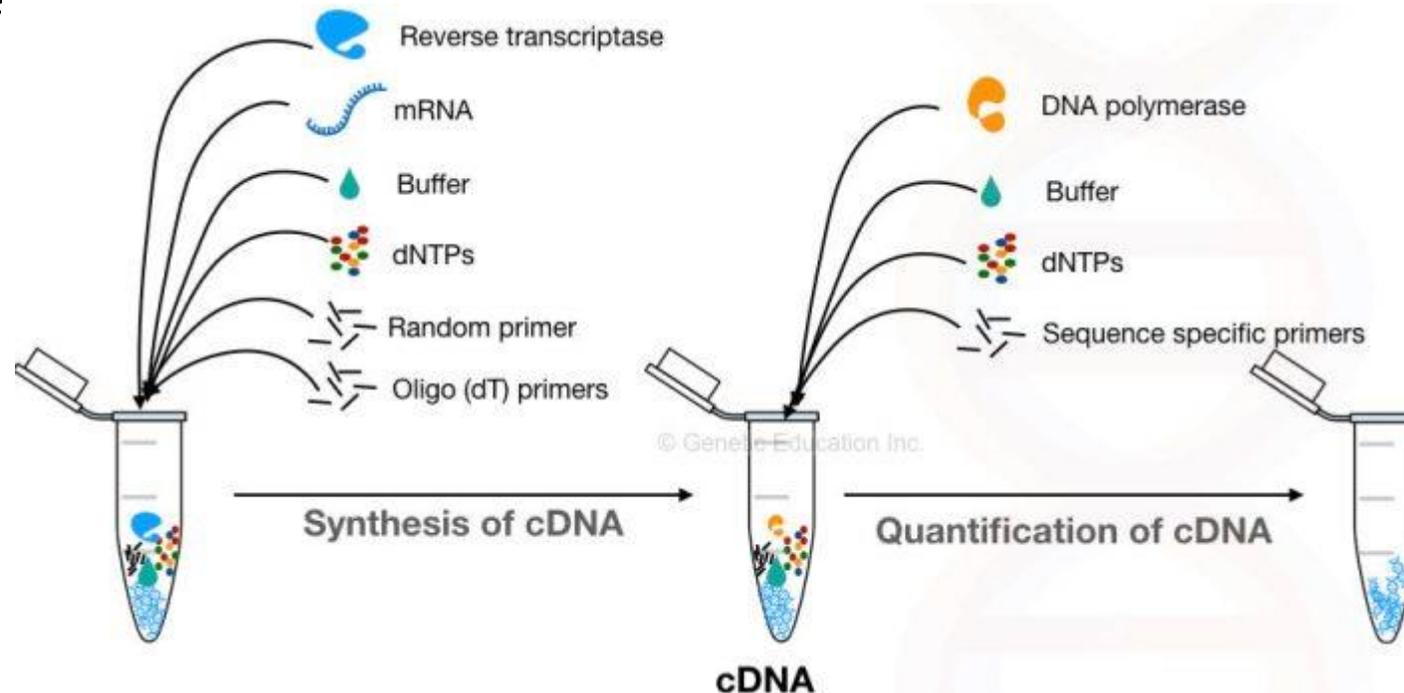
## Nombre de nouveaux cas par jour dans le monde



# COMMENT FONCTIONNE LE TEST AU COVID-19 ?

1 -Un prélèvement nasopharyngés est effectué avec un écouvillon afin de recueillir des sécrétions éventuellement infectées par le coronavirus. Des crachats ou des sécrétions bronchoalvéolaires peuvent être prélevés

2 - Le SARS-CoV-2 a un génome constitué d'ARN, un acide nucléique. L'ARN du virus est recherché à partir d'une RT-PCR : si le prélèvement est infectieux des fragments d'ARN viraux sont rétro-transcrits en ADNc qui est ensuite amplifié et mesuré



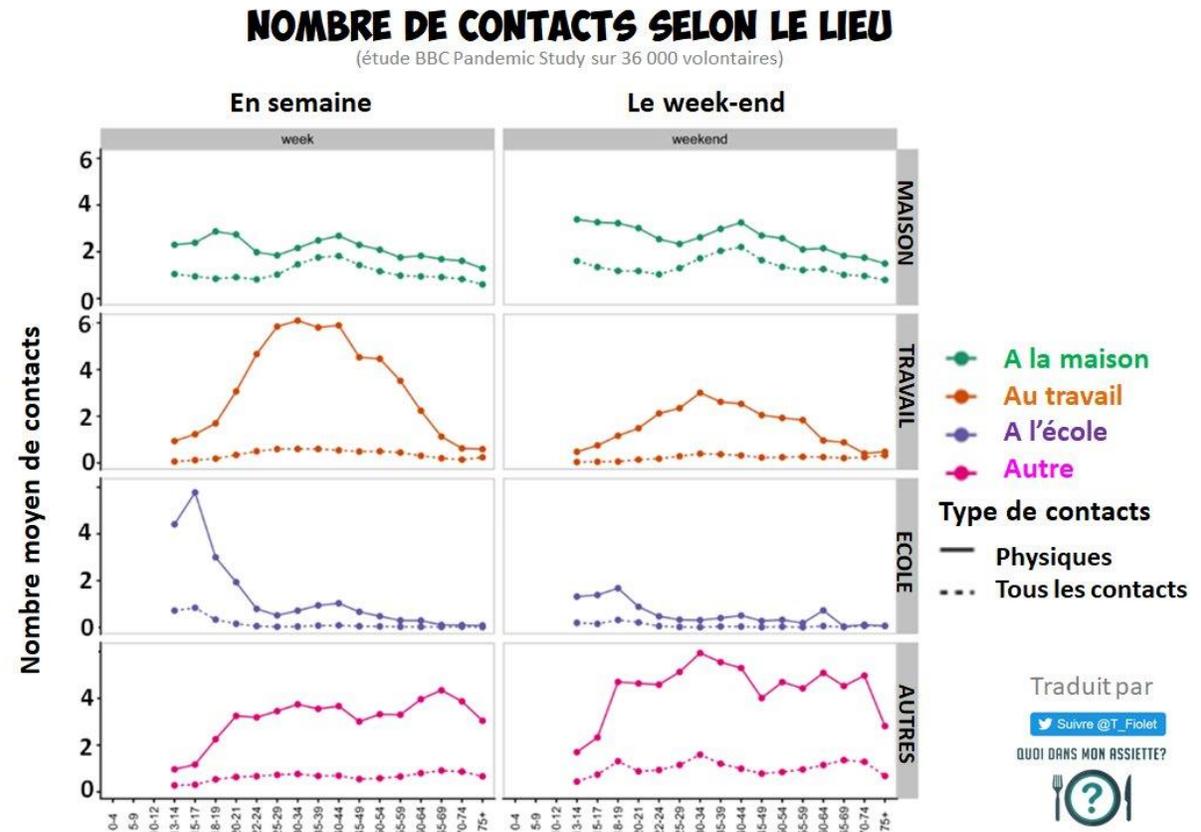
# QUELLE PROBABILITE D'ETRE INFECTE PAR LE COVID-19 ?

## IMPOSSIBLE DE DONNER UN CHIFFRE EXACT

Le risque dépend de l'endroit où vous habitez et, plus précisément, de la **présence ou non d'une flambée, de transmissions locales**, du **nombre de contacts potentiels avec des individus infectés**

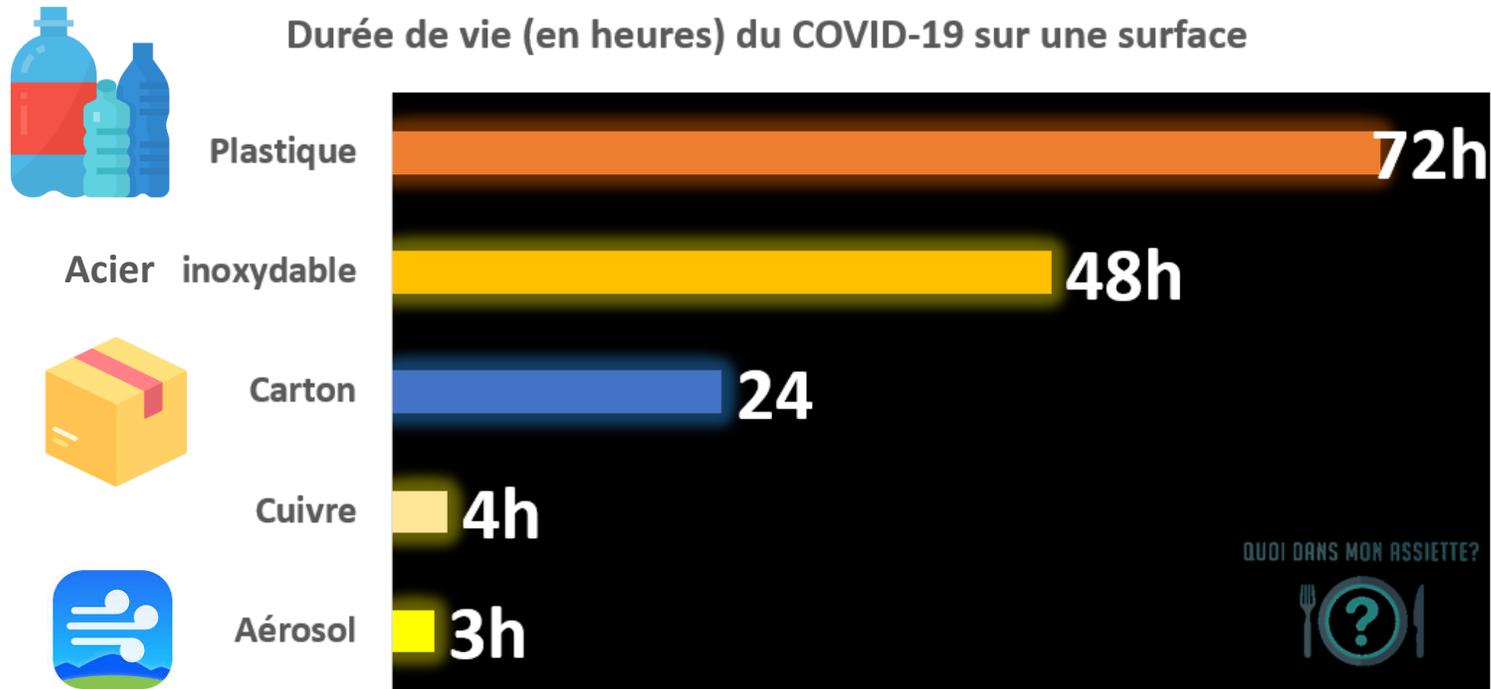
Contacts in context: large-scale setting-specific social mixing matrices from the BBC Pandemic project

Petra Klepac<sup>1,2,\*</sup>, Adam J Kucharski<sup>1</sup>, Andrew JK Conlan<sup>3</sup>, Stephen Kissler<sup>2,4</sup>, Maria L Tang<sup>2</sup>, Hannah Fry<sup>5</sup>, and Julia R Gog<sup>2</sup>



# COMBIEN DE TEMPS LE SRAS-COV-2 RESTE SUR DES SURFACES ?

Durée de vie (en heures) du COVID-19 sur une surface



C'est une estimation "moyenne" par étude *in vitro*

Van Doremalen et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. NEJM

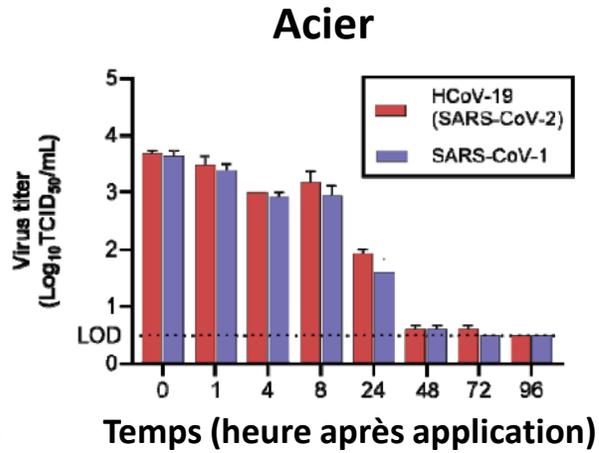
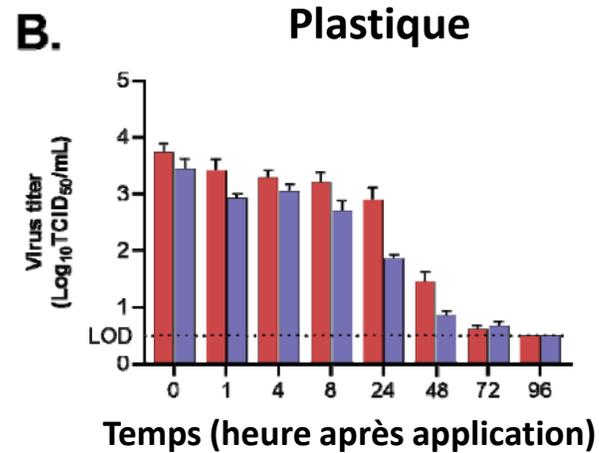
CORRESPONDENCE

Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2  
as Compared with SARS-CoV-1

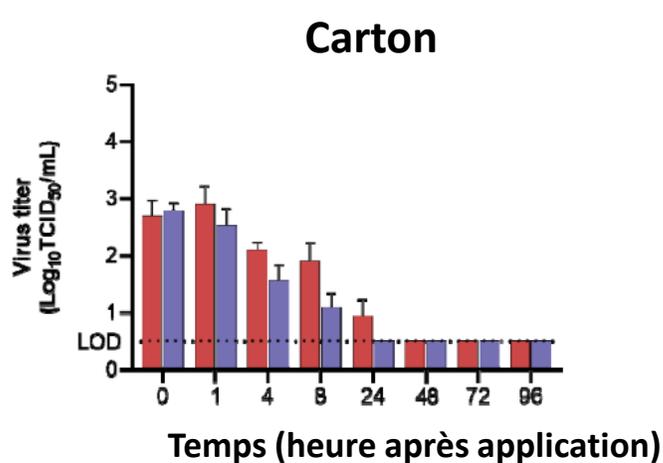
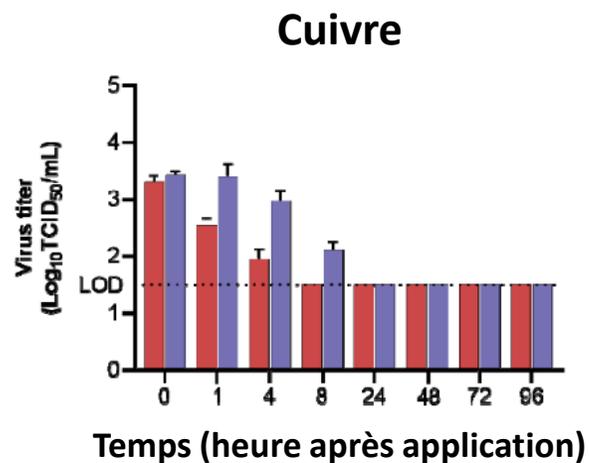
On ne sait pas avec certitude combien de temps le virus responsable de la COVID-19 survit sur les surfaces mais il semble qu'il se comporte comme les autres coronavirus. Les études préliminaires tendent à montrer que les coronavirus peuvent **persister sur les surfaces quelques heures à plusieurs jours**. Ceci peut dépendre de différents paramètres (ex. le type de surface, la température ou l'humidité ambiante)

# COMBIEN DE TEMPS LE SRAS-COV-2 RESTE SUR DES SURFACES ?

Evolution de la TCID<sub>50</sub>/mL = 50% de dose infectieuse sur culture tissulaire au cours du temps



En rouge : SARS-CoV-2 (nouveau coronavirus de 2019)  
En bleu : SARS-CoV-1 (2002)



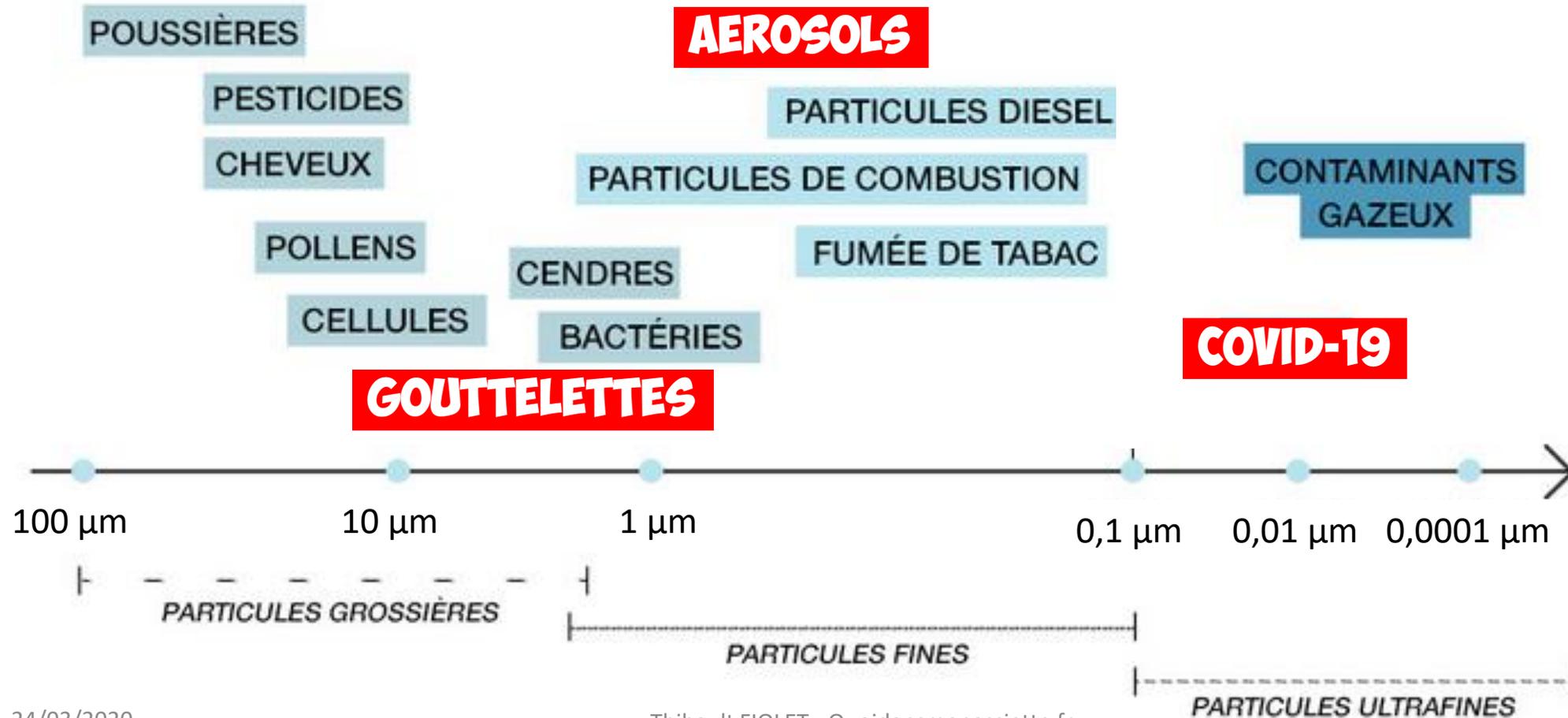
Dans tous les cas, la présence du SRAS-CoV-2 décroît au cours du temps sur une surface inerte

# COMMENT SE TRANSMET LE COVID-19 ?

Les particules virales sont de tailles nanométriques

Le coronavirus peut potentiellement être transmis par :

- Des **grosses gouttelettes** (>5  $\mu\text{m}$  de diamètre), elles se déposent rapidement sur les surfaces
- **Inoculation manuelle/directe**
- Des **aérosols** (= des petites gouttelettes de <5  $\mu\text{m}$  de diamètre) qui restent dans l'air pendant des périodes prolongées



# QUELS SONT LES EQUIPEMENTS DE PROTECTION ?



## Masque de protection respiratoire FFP Filtering Facepiece

## Masque chirurgical

Couche en polypropylène non tissé  
Demi masque/complet + dispositif de filtration

3 plis, polypropylène non tissé  
Masque

Filtration entre 80 et 98% des aérosols, particules de  
0,3 $\mu$ m de diamètre aérodynamique  
Evite l'inhalation d'aérosols contaminés par le porteur

Réduit l'émission de gouttelettes respiratoires par le  
porteur  
Evite la transmission de gouttelettes de plus de 5 $\mu$ m

**→ Protège le porteur**

**→ Protège les autres**

1 utilisation  
Moins de 8h

1 utilisation

Norme européenne 89/686/CEE  
Equipement de Protection Individuelle EPI

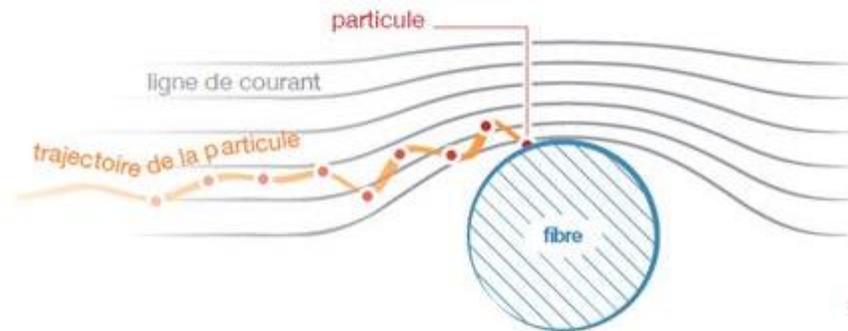
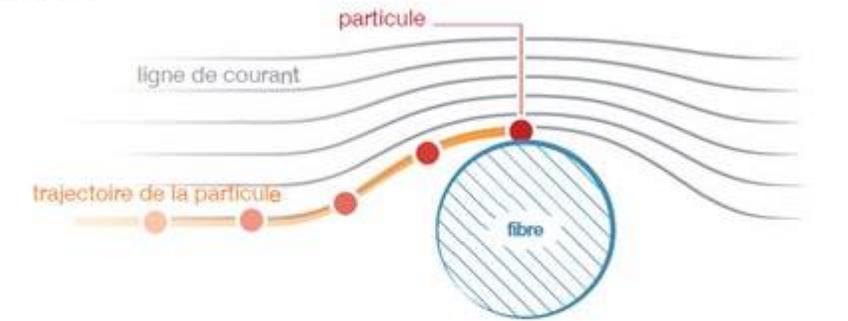
Dispositif médical

85L/min de débit d'air

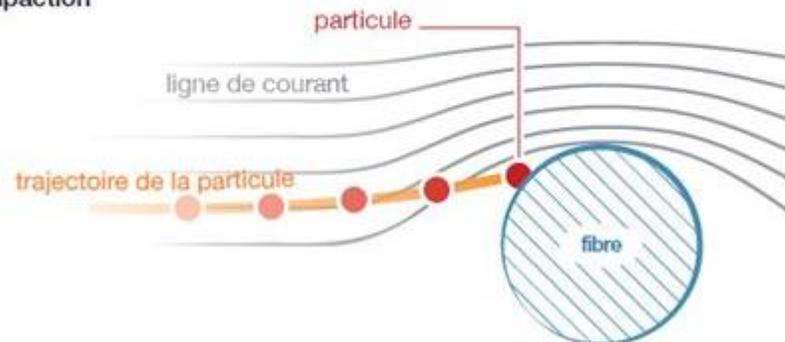
28L/min de débit d'air

# MECANISMES DE CAPTURE DES PARTICULES PAR LES MASQUES

interception



impaction



Plusieurs mécanismes de filtration sont impliqués ([Source](#)) :

- La **diffusion brownienne** : les aérosols sont en suspension dans l'air avec une trajectoire brownienne. Elle peut entrer en contact avec le filtre et y adhérer par force de Van der Waals (force d'attraction intermoléculaire) ça filtre surtout les plus petites particules de  $<0,1\mu\text{m}$
- L'**interception directe** : quand une particule est proche du filtre à une distance inférieure au rayon de la particule, elle est interceptée par force de Van der Waals. Ce mécanisme capture les particules au diamètre supérieur à  $0,1\mu\text{m}$
- Les **forces électrostatiques** font dévier les aérosols viraux de leur trajectoire et les attire vers la fibre où ils y adhéreront
- Les grosses gouttelettes ( $>1\mu\text{m}$ ) peuvent entrer directement en contact avec les fibres du filtre (**impaction inertielle**)

# COMMENT SE PROTEGER DU COVID-19 ?



## Pour tous

- Se **laver les mains** à l'eau savonneuse ou à la solution hydroalcoolique
- Maintenir une **distance d'au moins 1m** avec les malades (surtout ceux qui toussent)
- **Eviter de se toucher les yeux, la bouche, le nez**
- Se moucher dans un mouchoir à usage unique et le jeter
- Eternuer dans son coude
  
- Les consignes varient rapidement selon l'évolution de la situation  
→ S'informer de la situation sur les sites de Sante Publique France et du ministère de la santé et du gouvernement sur ce lien ci-dessous :

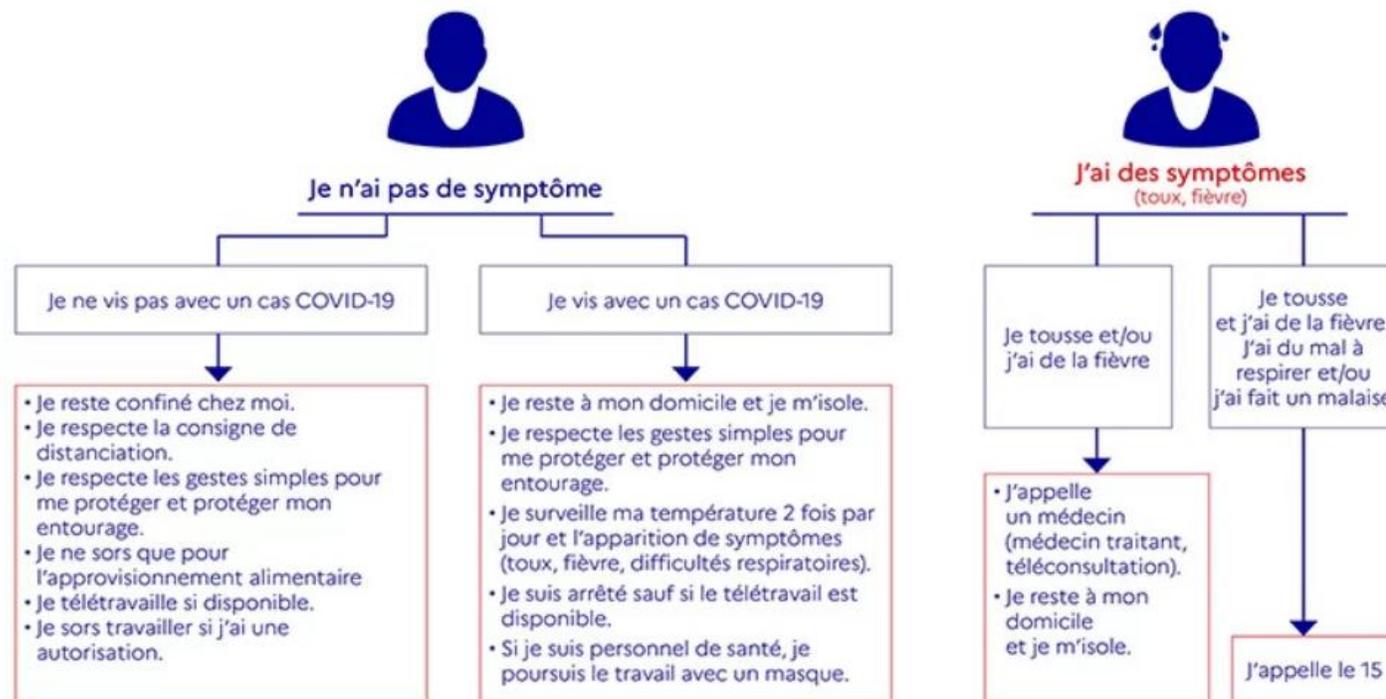
<https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus>

# QUEL COMPORTEMENT ADOPTER ?

Consignes au  
19/03/2020 à 12h06

## Coronavirus : quel comportement adopter ?

Coronavirus COVID-19



Pour plus d'information concernant le coronavirus COVID-19  
je peux consulter le site « [www.gouvernement.fr/info-coronavirus](http://www.gouvernement.fr/info-coronavirus) » ou appeler le numéro vert 0800 130 000

## COVID-19 Il existe des gestes simples pour vous protéger et protéger votre entourage



Se laver les  
mains très  
régulièrement



Tousser ou  
éternuer dans  
son coude  
ou dans un  
mouchoir



Utiliser des  
mouchoirs à  
usage unique



Saluer sans  
se serrer  
la main,  
éviter les  
embrassades

# EXISTE-T-IL UN TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ?

## IL N'EXISTE PAS DE TRAITEMENTS SPECIFIQUES DU COVID-19

- Pour le moment, on ne traite que les symptômes (fièvre, toux, problèmes respiratoires avec la ventilation mécanique par exemple)
- **Rien ne prouve que les médicaments actuels permettent de prévenir ou de guérir la maladie**
- Antibiotiques sont utiles contre les co-infections **bactériennes** mais PAS EFFICACE CONTRE LE COVID-19
- Quelques antiviraux (développés contre le SRAS ou MERS ou contre d'autres virus) en phase d'essais cliniques (en test) : ribavirine, lopinavir-ritonavir, tocilizumab, interféron bêta...
- Corticostéroïdes : pas d'effets thérapeutique prouvés
- Analyse critique anglaise sur l'essai clinique de Prof. Raoult :  
<https://zenodo.org/record/3724167#.XnkZiXJCdPb>

Liste d'essais cliniques en cours :

<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx?SearchTermStat=117&ReturnUrl=~/ListBy.aspx?TypeListing=0>

Vaccins candidats :

<https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>

# EXISTE-T-IL UN TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ?

Pour le moment (20/03/2020), il n'existe pas de données scientifiques permettant d'affirmer que la prise d'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) entraîne une aggravation de la maladie.

At present, based on currently available information, WHO does not recommend against the use of of ibuprofen.

We are also consulting with physicians treating COVID-19 patients and are not aware of reports of any negative effects of ibuprofen, beyond the usual known side effects that limit its use in certain populations.

WHO is not aware of published clinical or population-based data on this topic.



#coronavirus

18 March 2020

## Could ibuprofen worsen disease for people with COVID-19?



The screenshot shows the website of the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). The header includes the Spanish Government and Ministry of Health logos, and the AEMPS logo. The navigation menu lists various categories such as 'La AEMPS', 'Medicamentos de uso humano', and 'Productos sanitarios'. The main content area features a large image of a glass jar filled with blue and white capsules. Overlaid on this image is the text: 'La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19'. Below the image, a breadcrumb trail reads: 'Inicio > Acciones informativas > La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19'.

# EXISTE-T-IL UN TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ?

|   | In vitro    | In vivo  | Essai clinique  | Mécanisme d'action   |
|---|-------------|--|---|--|
| <b>Remdesivir<br/>GS5734</b>            | +++<br>Wang | Pas étudié   | NCT04252664 NCT04257656<br>NCT04292730 NCT04292899<br>NCT04280705 Solidarity trial ( <a href="#">WHO</a> );<br>Discovery trial ( <a href="#">INSERM</a> )     | Interaction avec la polymérase virale  |
| <b>Chloroquine<br/>phosphate</b>        | ++<br>Wang  | Pas étudié   | <a href="#">NTC04286503</a>   | Blocage de la fusion par alcalinisation lysosomale, interaction avec le récepteur ACE2 |
| <b>Hydroxychloroquine<br/>Plaquenil</b> | +++<br>Yao  |  | NCT04261517<br>Réduction de la charge virale ( <a href="#">Gautret</a> )  | Similaire à la chloroquine ?   |
| <b>Lopinavir/ritonavir</b>              | Pas étudié  | ++<br>Sur les singes<br><a href="#">Fuk-Woo Chan</a> | Faible efficacité pour le SARS-CoV-1 ( <a href="#">Chu</a> 2004), 1 <a href="#">rapport</a> de cas aux USA<br>Pas de bénéfice (Cao)<br>Solidarity trial (OMS) | Inhibition de la protéase ?  |

Plutôt que de proposer des composés à partir de zéro qui peuvent prendre des années à se développer et à tester, les chercheurs et les agences de santé publique cherchent à **réutiliser des médicaments déjà approuvés pour d'autres maladies** et connus pour être largement sûrs. Ils examinent également des médicaments **non approuvés** qui ont donné de **bons résultats dans les études animales avec les deux autres coronavirus mortels, qui causent le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)**.

D'autres molécules sont en test : interféron bêta, bavirin, fabiravir, favipiravir, oseltamivir, darunavir / cobicistat, interféron, mycophénolate, tocilizumab  
[https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table\\_of\\_therapeutics\\_Appendix\\_17022020.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1)

# TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 : deux essais cliniques d'ampleur

## DISCOVERY TRIAL

Projet européen qui va évaluer 4 stratégies thérapeutiques (attribuées aléatoirement) :

- soins standards
- soins standards + remdesivir,
- soins standards + lopinavir /ritonavir,
- soins standards + lopinavir, ritonavir + interféron beta
- soins standards + hydroxy-chloroquine.

**Essai Randomisé Contrôlé**

**Mais pas en double aveugle**

3200 patients européens incluant la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Royaume uni, l'Allemagne et l'Espagne

[https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737/#\\_ftn1](https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737/#_ftn1)

## SOLIDARITY TRIAL

Projet international qui va évaluer 4 stratégies thérapeutiques (attribuées aléatoirement) :

- soins standards
- soins standards + remdesivir,
- soins standards + lopinavir /ritonavir,
- soins standards + lopinavir, ritonavir + interféron beta
- soins standards + hydroxy-chloroquine.

**Essai Randomisé Contrôlé**

**Mais pas en double aveugle**

Inclus l'Argentine, le Bahreine, la France, le Canada, L'Iran, la Norvège, l'Afrique du Sud, l'Espagne, la Suisse et la Thaïlande

<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020>

<https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>



# TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Hydroxychloroquine ?

Essai clinique français (Gautret 2020) : 26 patients dans le groupe traitement + 16 témoins

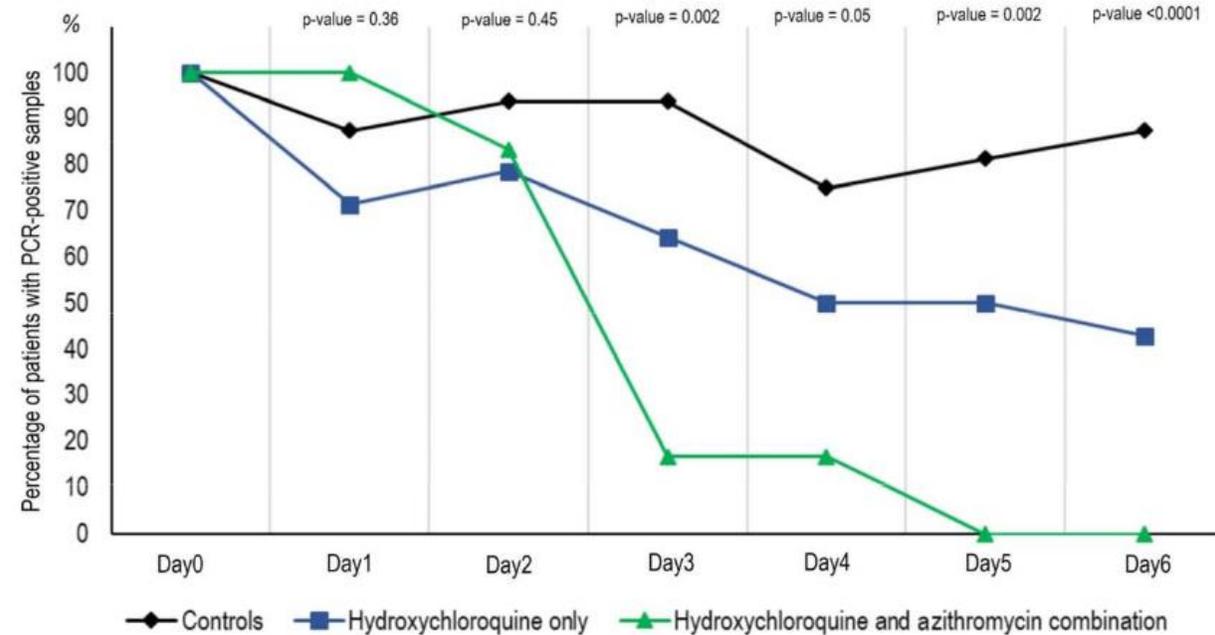
6 abandons dans le groupe traitement (3 pour soins intensifs, 1 pour nausées, 1 a quitté l'hôpital et 1 décès

→ Au final, il reste 15 hommes et 21 femmes dont 6 cas asymptomatiques, 22 avec des symptômes des voies respiratoires supérieures

**Traitement** : 200mg de sulfate d'hydroxychloroquine 3x/j ou hydroxychloroquine +500mg d'azithromycine  
Mesure de la charge virale sur des échantillons nasopharyngés par RT-PCR en temps réel

Au 6<sup>ème</sup> jour après l'inclusion : **70% des cas du groupe traitement étaient négatifs à la PCR vs 12,5% dans le groupe contrôle (p=0,001)**

→ effet positif de l'hydroxychloroquine ?



## Limites :

Essai de très petite taille, pas de randomisation, pas de double aveugle

Des abandons importants dans le groupe de traitement → Biais d'attrition (Cette perte peut biaiser quant ces exclusions ne se font pas strictement au hasard mais avec une probabilité dépendant du traitement reçu et/ou de l'évolution du patient)

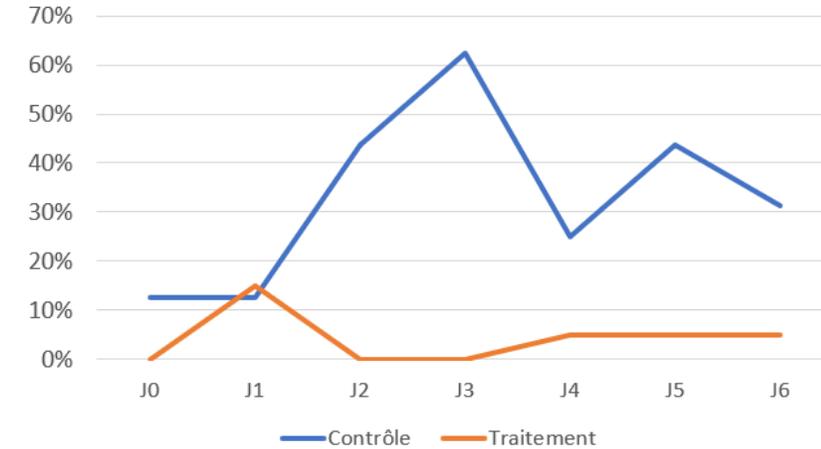
Risque d'interaction entre l'azithromycine et l'hydroxychloroquine ?

# TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Hydroxychloroquine ?

## Limites :

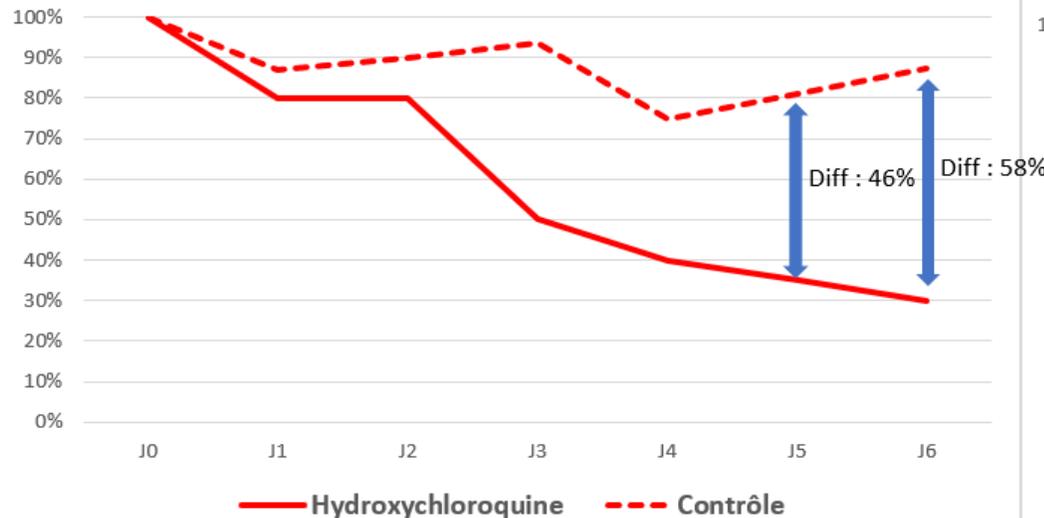
- La proportion de données manquantes dans le groupe contrôle est importante (>50% certains jours). Si on recalcule les proportions de patients avec une PCR positive (positif au test) en excluant les valeurs manquantes, on a quand même une petite différence
- Le protocole évoque un **suivi de 14 jours** mais les résultats ne sont présentés que sur **6 jours : données non publiées**
- De même, le protocole évoque l'étude de la fièvre, la capacité respiratoire des patients comme 2nd critères de jugement (outcome) : **non publié**

Proportion de valeurs manquantes dans le groupe contrôle vs traitement

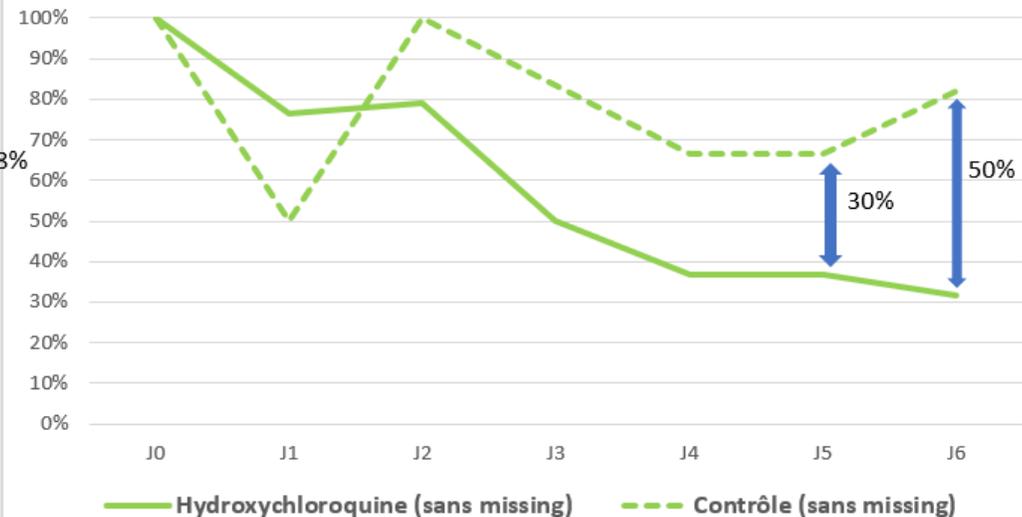


Thibault FIOLET - Quidansmonassiette.fr

Pourcentage de patients avec PCR positives  
Avec imputation des valeurs manquantes (publication)



Pourcentage de patients avec PCR positives  
Exclusion des valeurs manquantes



# TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Tocilizumab ?

Essai clinique en Chine ([Xu](#)) : 21 patients avec symptômes sévères d'âge moyen 56,8 ans (18 hommes et 3 femmes)

Traitement : lopinavir, methylprednisolone + **tocilizumab**

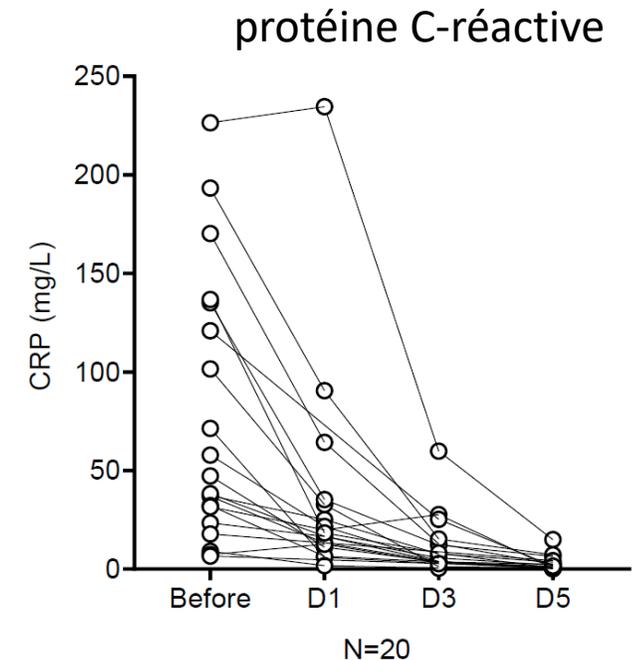
A J+5, la fièvre a diminué

- 75% (15 cas) ont diminué leur apport en oxygène
- Le nombre de lymphocytes, qui a diminué chez 85,0% des patients (17/20) avant, est revenu à la normale chez 52,6% des patients (10/19)
- La protéine C-réactive anormalement élevée a diminué de manière significative chez 84,2% des patients (16/19).
- Pas d'effets indésirables

→ Au final, 19 patients (90,5%) ont quitté l'hôpital

## Limites :

Essai de très petite taille, pas de randomisation, pas de double aveugle, PAS DE TRAITEMENT CONTRÔLE, pas de tests statistiques précisés, pas de mesure de la charge virale à différents jours



### Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab

Xiaoling Xu<sup>1,\*</sup>, Mingfeng Han<sup>2,#</sup>, Tiantian Li<sup>1</sup>, Wei Sun<sup>2</sup>, Dongsheng Wang<sup>1</sup>, Binqing Fu<sup>3,4</sup>, Yonggang Zhou<sup>3,4</sup>, Xiaohu Zheng<sup>3,4</sup>, Yun Yang<sup>3</sup>, Xiuyong Li<sup>6</sup>, Xiaohua Zhang<sup>2</sup>, Aijun Pan<sup>3</sup>, Haiming Wei<sup>3,4\*</sup>

# TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Lopinavir-Ritonavir ?

1er essai clinique sur l'Homme (28 jours, n=199 participants)  
pour les antiviraux **Lopinavir-Ritonavir** (inhibiteur de  
protéase) : **PAS DE BENEFICE**

Pas de différence pour le délai d'amélioration clinique

Délai médian d'amélioration clinique :

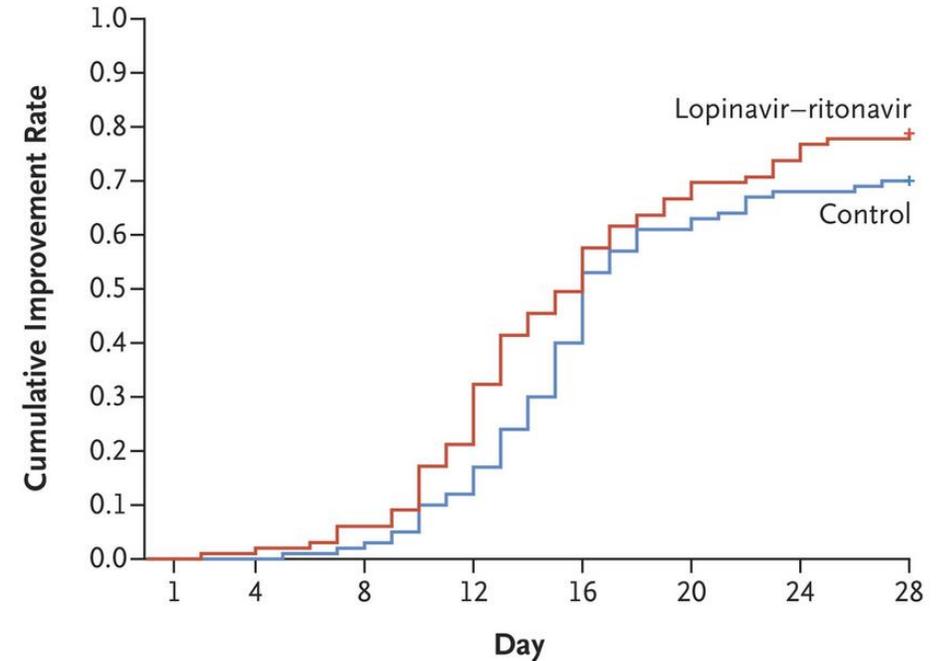
Contrôle = 16 jours

Lopinavir = 16 jours

Risque Relatif = 1.31 [0.95-1.85]

→ pas de différence significative

La mortalité à 28 jours était similaire des les 2 groupes (19,2%  
contre 25,0%)



| No. at Risk         |     |     |    |    |    |    |    |    |  |
|---------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|--|
| Lopinavir-ritonavir | 99  | 98  | 93 | 78 | 50 | 33 | 26 | 22 |  |
| Control             | 100 | 100 | 98 | 88 | 60 | 39 | 32 | 30 |  |

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults  
Hospitalized with Severe Covid-19

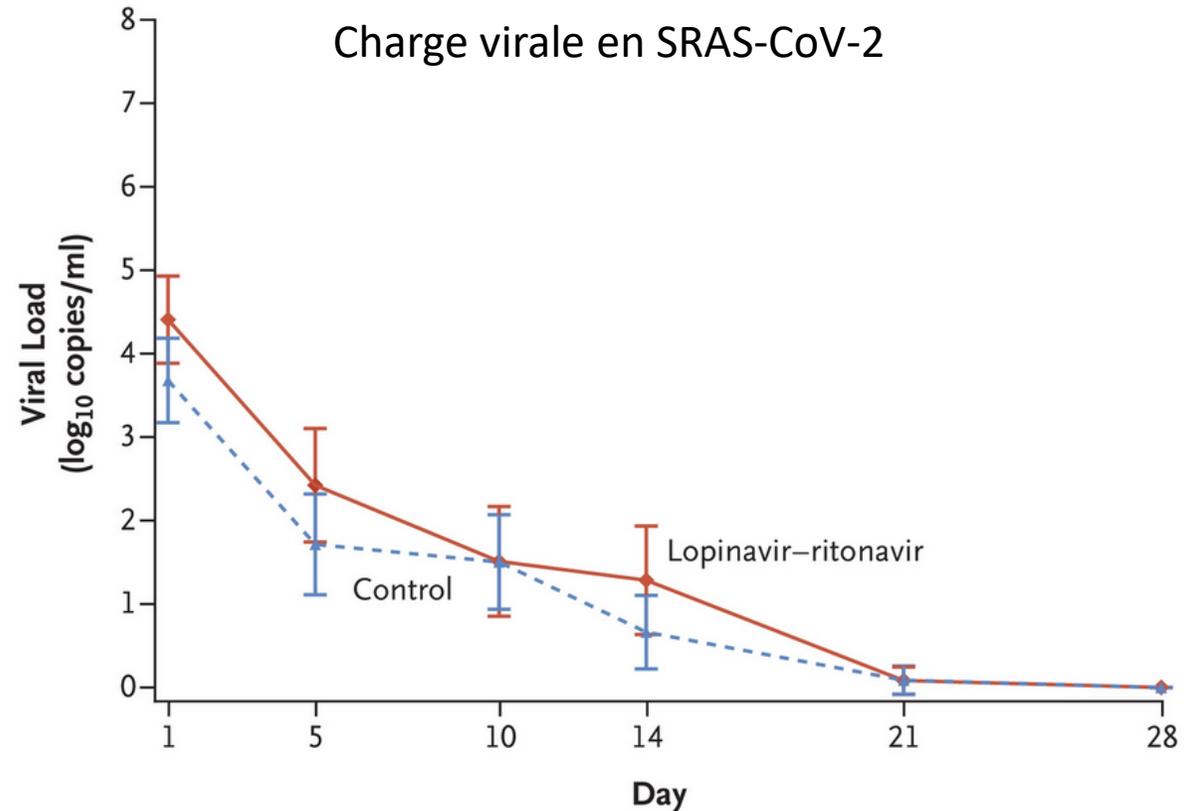
A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?query=featured\\_home#.XnKZj3aar6I.twitter](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282?query=featured_home#.XnKZj3aar6I.twitter)

# TRAITEMENT CONTRE LE COVID-19 ? Lopinavir-Ritonavir ?

**Pas de différence de la charge virale dans les prélèvements de gorge au cours du temps entre les deux groupes**

Les événements indésirables gastro-intestinaux étaient plus fréquents dans le groupe lopinavir – ritonavir, mais les événements indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe soins standard



## Limites :

- Pas de double aveugle
- 5 patients ont quitté l'essai (3 décès et 2 refus de prescription du médecin) → Biais d'attrition mais les auteurs ont fait des analyses en intention de traiter. L'intention de traiter (ITT) est une analyse des participants à un essai clinique, basée sur le groupe auquel ils ont été initialement affectés et non sur le traitement qu'ils ont finalement reçu.

# Un VACCIN CONTRE LE COVID-19 ?

L'Institut National des allergies et des Maladies infectieuses (NIAID), qui fait partie des Instituts Américains de la Santé (NIH) a financé la phase 1 d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2 aux Etats-Unis. L'essai ouvert inclut 45 volontaires adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans sur environ 6 semaines.

L'étude évalue différentes doses du vaccin expérimental pour la sécurité et sa capacité à induire une réponse immunitaire chez les participants.

Le vaccin est appelé ARNm-1273 et a été développé par des scientifiques du NIAID et leurs collaborateurs de la société de biotechnologie Moderna, Inc., basée à Cambridge, Massachusetts.

Des vaccins sont également en développement :

- Au Royaume-Uni à Oxford : ChAdOx1
- En Allemagne avec l'entreprise CureVac
- En Chine : pas de données claires

<https://www.theguardian.com/society/2020/mar/19/uk-drive-develop-coronavirus-vaccine-science>

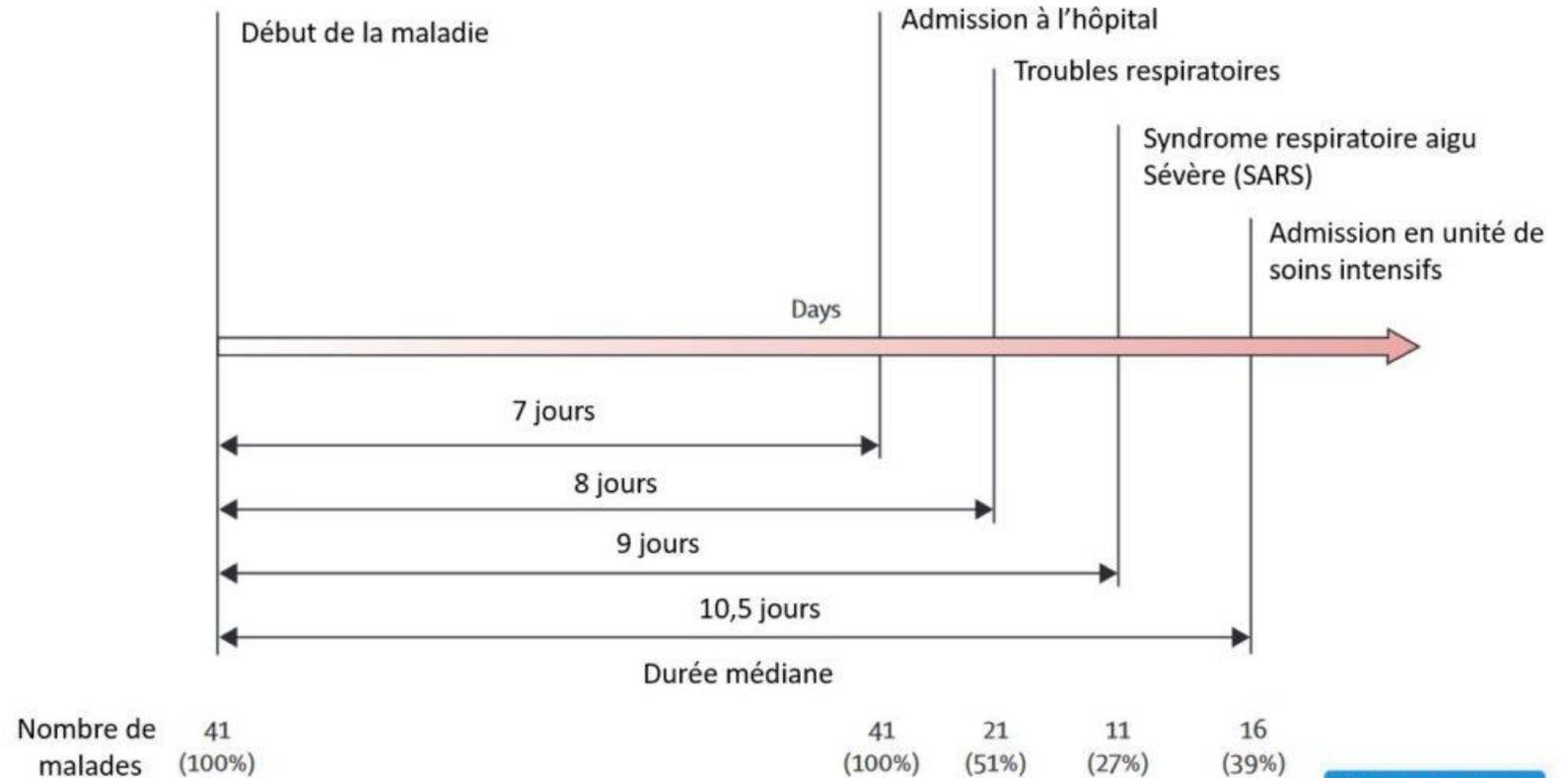
<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>



# COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?

## Données cliniques (rapports de cas)

- Symptômes
- **Période de latence** : durée entre l'infection et le début de la période infectieuse
- **Période d'incubation** : temps entre l'infection et l'apparition des symptômes
- **Période d'infectiosité** : période durant laquelle une personne infectée peut en contaminer une autre



Adapté de Chaolin Huang et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 24 Janvier 2020

[Suivre @T\\_Fiolet](#)

[Quidansmonassiette.fr](http://Quidansmonassiette.fr)

# COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?

## Données populationnelles : indicateurs épidémiologiques descriptifs



Nombre de cas, de décès, de guéris (prévalence)  
Nombre de nouveaux cas (incidence)



**Taux de létalité** (*Case Fatality Ratio CFR*) = Nombre de décès/nombre de cas



**Taux d'attaque** = Nombre de cas / Population exposée



**Intervalle de génération** = temps moyen qui sépare l'infection d'une personne de celle de ses descendants directs dans une chaîne de transmission



**Taux de reproduction de base  $R_0$**  = Nombre d'individus infectés par une personne infectieuse placée dans une population d'individus susceptibles

# COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?

La dynamique d'une maladie transmissible résulte :

- **Taux de reproduction  $R_0 = p \times c \times D$**

p proba de transmission de l'infection au cours d'un contact

c nombre moyen de contacts d'un individu par unité de temps

D durée moyenne de la phase infectieuse

Si  $R_0 > 1$  : il y a épidémie

Si  $R_0 < 1$  : l'épidémie va s'arrêter

- **Intervalle de génération** = évalue la rapidité de survenue des cas résultant du contact avec une personne infectieuse

- Les mesures de distanciation diminuent le nombre de contacts c
- Le port d'un masque, le lavage de mains, ne pas se toucher le visage diminue la probabilité de transmission p

# COMMENT EVALUER LES RISQUES LIES A UNE EPIDEMIE ?



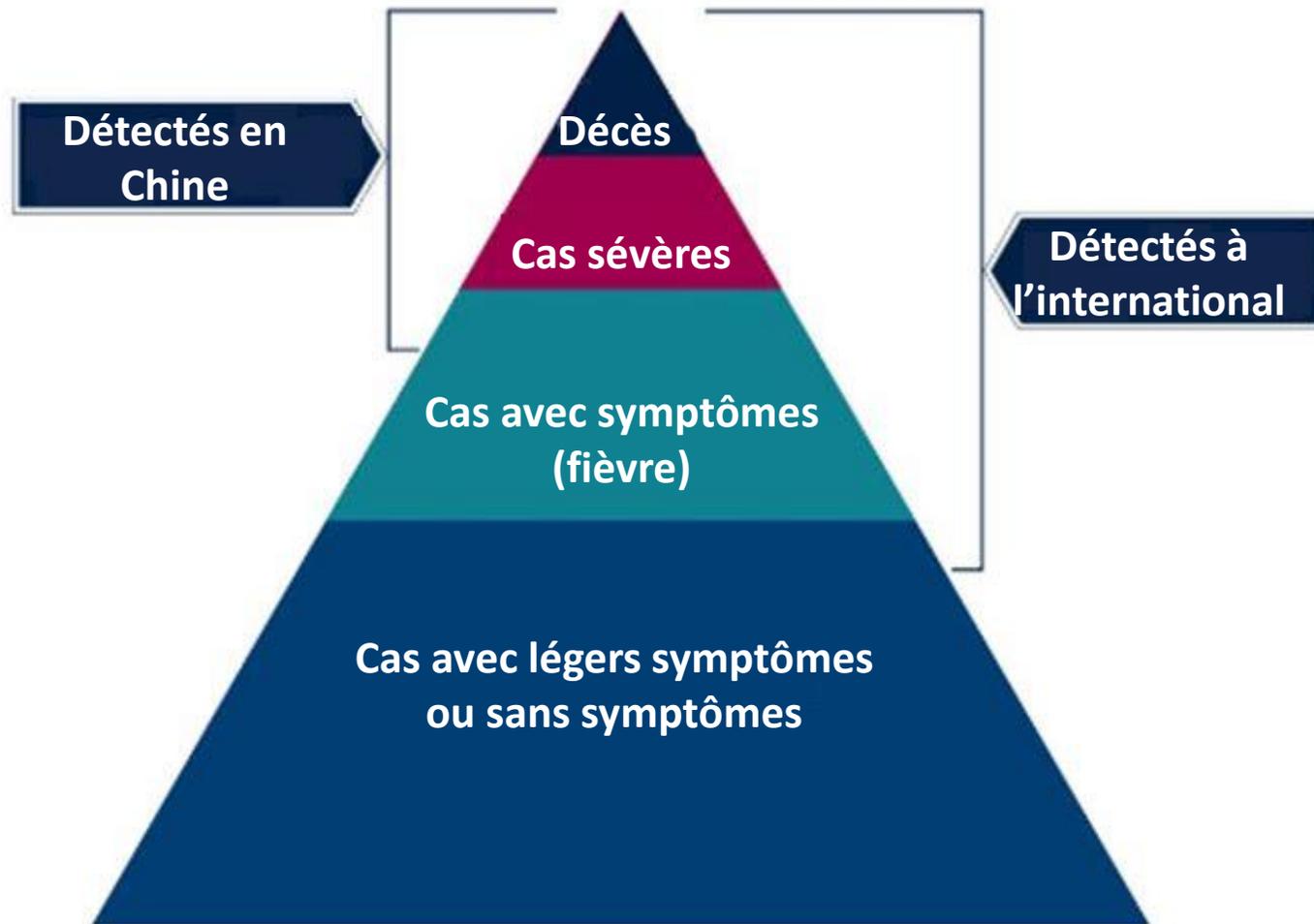
## Les indicateurs épidémiologiques ne sont pas des mesures exactes

Les indicateurs épidémiologiques évoluent au cours du **temps** tant que l'épidémie n'est pas terminée.

Ils sont également spécifiques

- Des caractéristiques d'une **population** (âge, ration sexe, susceptibilité génétique...)
- d'une **région/d'un pays** (qualité du système de santé, mesures d'intervention, accès aux soins, nombre de lits dans les hôpitaux, nombre de médecins, conditions météo pour les maladies vectorielles...)

# LE NOMBRE DE PERSONNES INFECTÉES : LA REELLE INCONNUE



En particulier en début d'épidémie, la plupart des cas sans symptômes ou légers ne sont pas identifiés

→ sous-estimation du nombre de cas

# COMMENT CALCULER LE TAUX DE LETALITE ?

Le taux de létalité est un indicateur (parmi d'autres) de la sévérité de l'épidémie

## CALCUL

$$CFR = \frac{\text{nombre de décès au jour } j}{\text{nombre de cas au jour } j}$$

$$CFR = \frac{\text{nombre de décès à } j}{\text{nombre de décès+guéris au jour } j}$$

Ajusté sur le délai D

$$CFR = \frac{\text{nombre de décès cumulés de } j \text{ à } j+D}{\text{nombre de cas au jour } j}$$

$$\text{ou } CFR = \frac{\text{nombre de décès à } j+D}{\text{nombre de cas au jour } j}$$

Analyse de survie à partir de données individuelle détaillées sur le temps écoulé entre le début de la maladie et la survenue du décès

## LIMITES, INCERTITUDES

Sous-estime le nombre de cas (cas asymptomatiques et légers non détectés)

**Hypothèse** : tous les cas se guériront

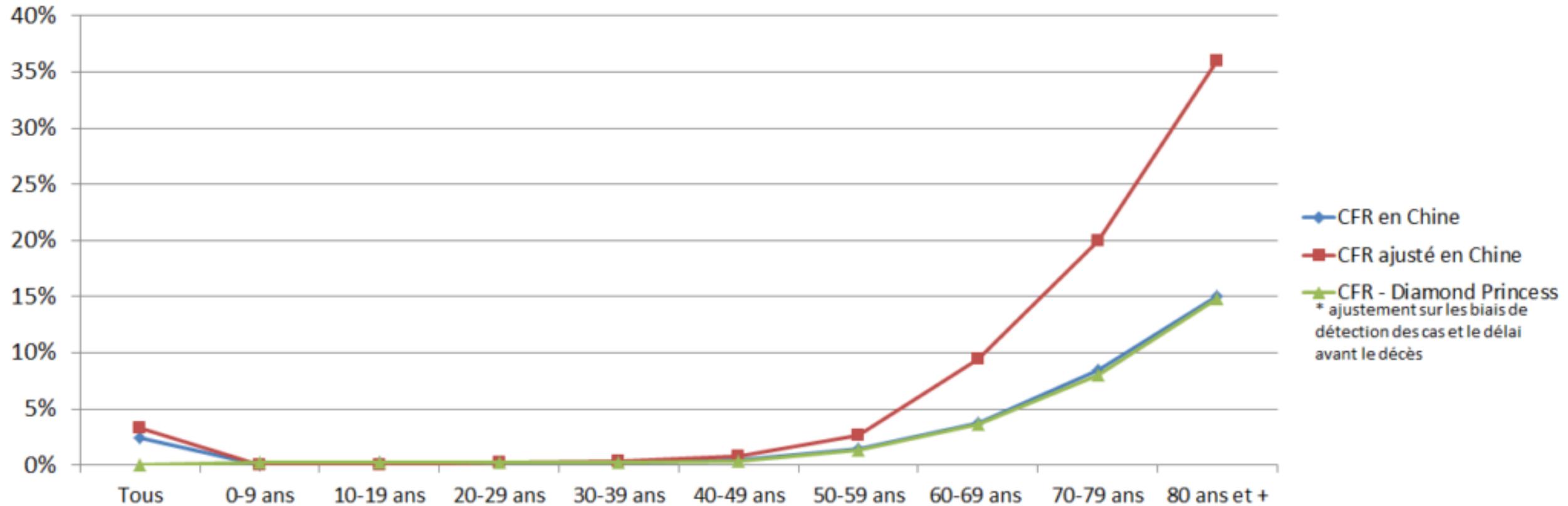
**Hypothèse** : le délai entre la survenue de la maladie et le décès est le même que celui entre la maladie et la guérison

Prend en compte le **temps de latence D** entre le début des **symptômes et le décès**

Problème : la disponibilité de ces données

# Exemple de différence de calculs du taux de létalité en Chine

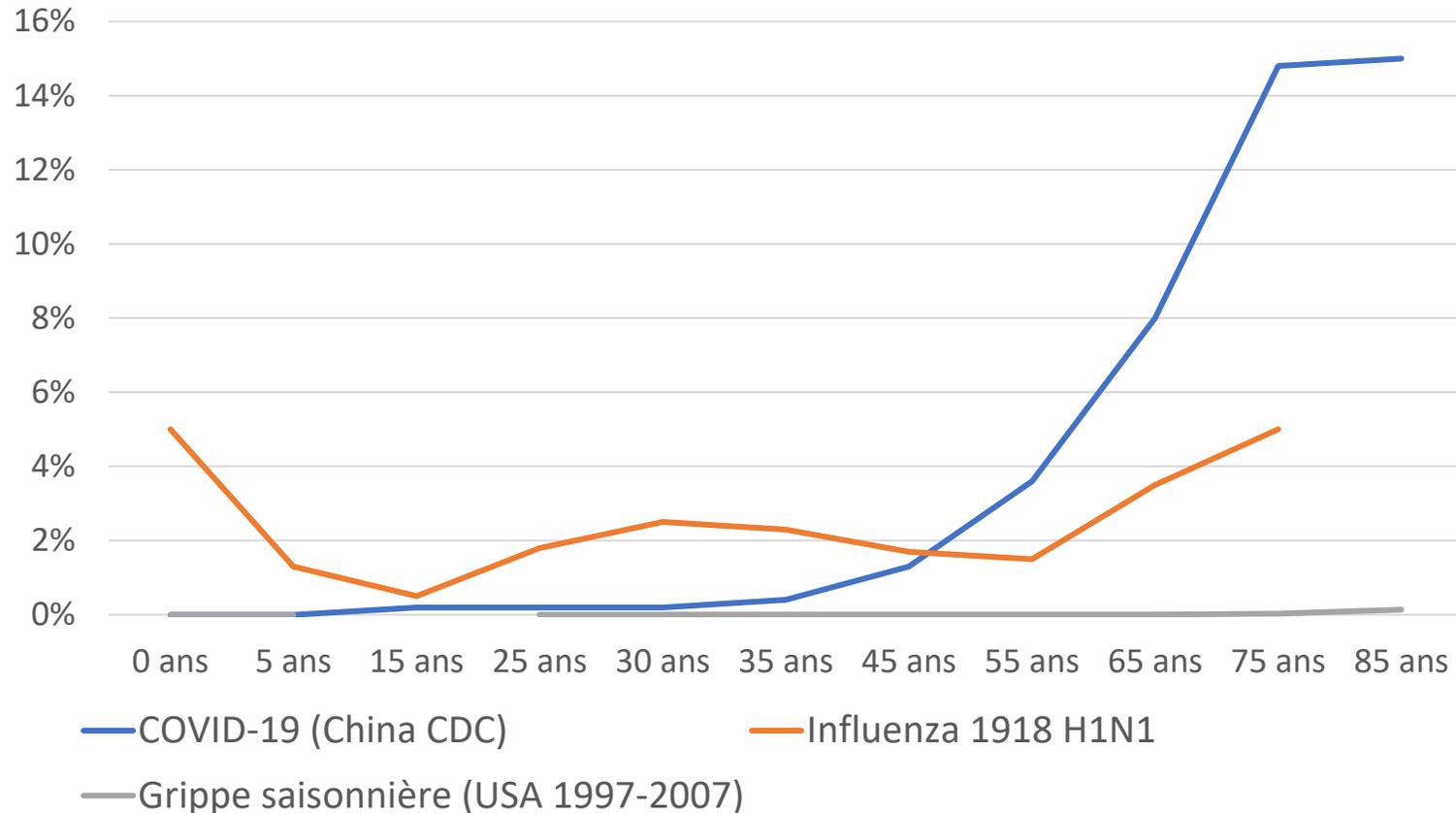
Taux de létalité par âge (Case Fatality Ratio CFR) - 1er janvier au 15 février



→ Les personnes âgées sont à risque

# Taux de létalité du COVID-19 vs grippe selon l'âge

Létalité (Fatal Case Rate) selon l'âge du COVID-19 vs Influenza



## Stats provisoires pour le COVID-19

- L'épidémie continue d'évoluer
- La détection des cas légers/asymptomatiques est sous-estimée
- En 1918 : il n'y avait pas de traitement contre les co-infections bactériennes (vaccination et antibiotiques contre les pneumocoques)

Quandelacy TM, Viboud C, Charu V, Lipsitch M, Goldstein E. Age- and sex-related risk factors for influenza-associated mortality in the United States between 1997-2007. Am J Epidemiol. 2014;179(2):156-167. doi:10.1093/aje/kwt235

China CDC Weekly Report : COVID-19

US CDC Influenza 1918 : [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/05-0979\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/05-0979_article)

# LES PERSONNES A RISQUE

| Comorbidité                       | Taux de létalité |
|-----------------------------------|------------------|
| Hypertension                      | 6%               |
| Diabète                           | 7,3%             |
| Maladies cardiovasculaires        | 10,5%            |
| Maladies chroniques respiratoires | 6,3%             |
| Cancer                            | 5,6%             |
| Aucune                            | 0,9%             |

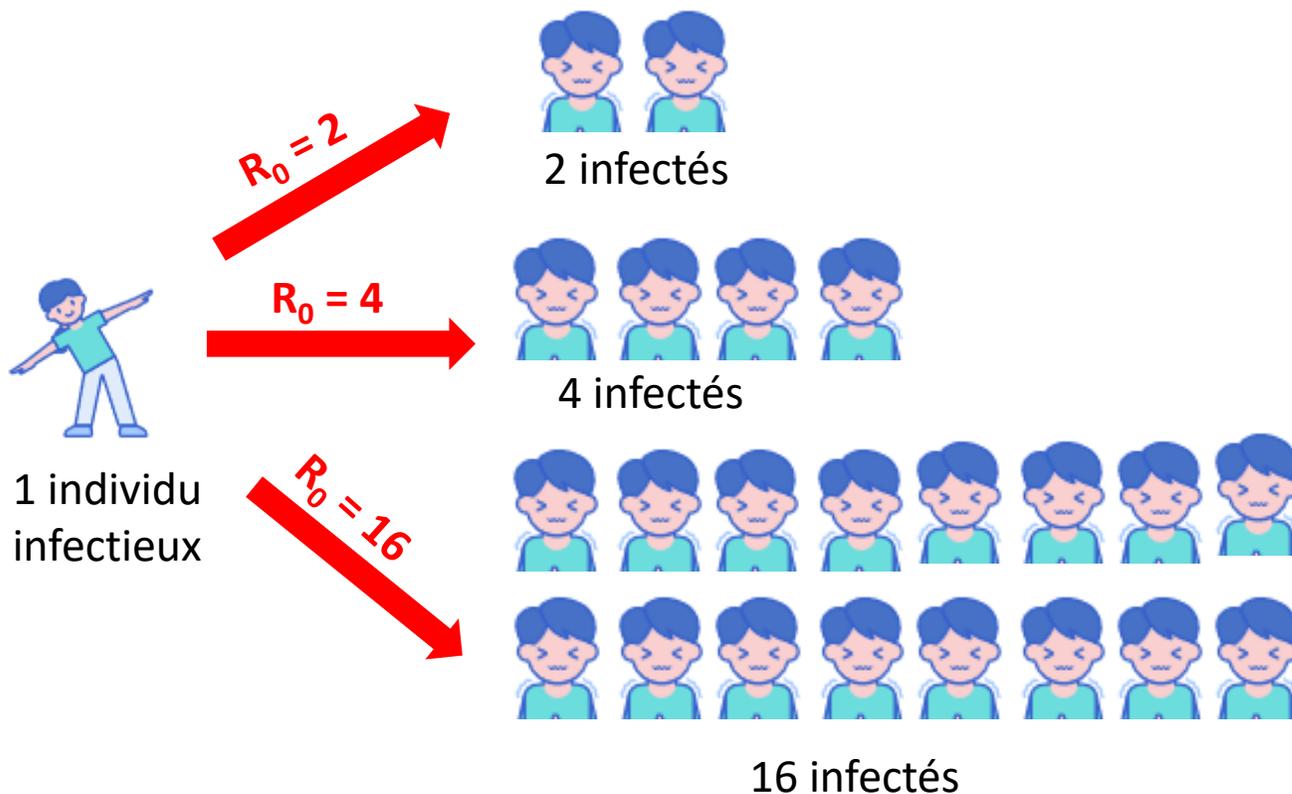
## PERSONNES A RISQUE

les personnes âgées et les personnes déjà atteintes d'autres maladies (comme l'hypertension artérielle, les maladies pulmonaires, le cancer, le diabète ou les cardiopathies) semblent être gravement atteintes plus souvent que les autres.

Immunodéprimés, asthmatiques : pas de données

# TAUX DE REPRODUCTION DE BASE

Nombre d'individus infectés par une personne infectieuse placée dans une population d'individus susceptibles  
 → c'est un SEUIL. S'il est supérieur à 1, il y a risque d'épidémie



| AGENTS INFECTIEUX | TAUX DE REPRODUCTION DE BASE $R_0$ | LETALITE    |
|-------------------|------------------------------------|-------------|
| <b>2019-NCOV</b>  | 1,4-5,5                            | 2-4% ?      |
| <b>SARS</b>       | 1,1-4,2                            | 9,6%        |
| <b>MERS</b>       | 0,5 - 1                            | 34%         |
| <b>ROUGEOLE</b>   | 12-18                              | 0,1 – 0,7%  |
| <b>RUBEOLE</b>    | 6-7                                | 0-50%       |
| <b>POLIO</b>      | 2-4 ou 8-14                        | 5-15%       |
| <b>GRIPPE</b>     | 2-4                                | 0,1 – 2,5%  |
| <b>VARIOLE</b>    | 5-7                                | 1 - 30%     |
| <b>EBOLA</b>      | 1-4                                | 50% (25-90) |
| <b>H1N1</b>       | 1-2                                | 0,7%        |

# TAUX DE REPRODUCTION DE BASE

## Les limites d'interprétation du $R_0$

Pour un même agent infectieux donné, la littérature scientifique peut présenter de nombreuses valeurs différentes de  $R_0$ .

Le taux de reproduction de base peut varier au cours du temps et dans l'espace si le taux d'interaction humain-humain et humain-agent infectieux varie (même si l'infectiosité d'un agent pathogène et la durée de contagiosité sont constants).

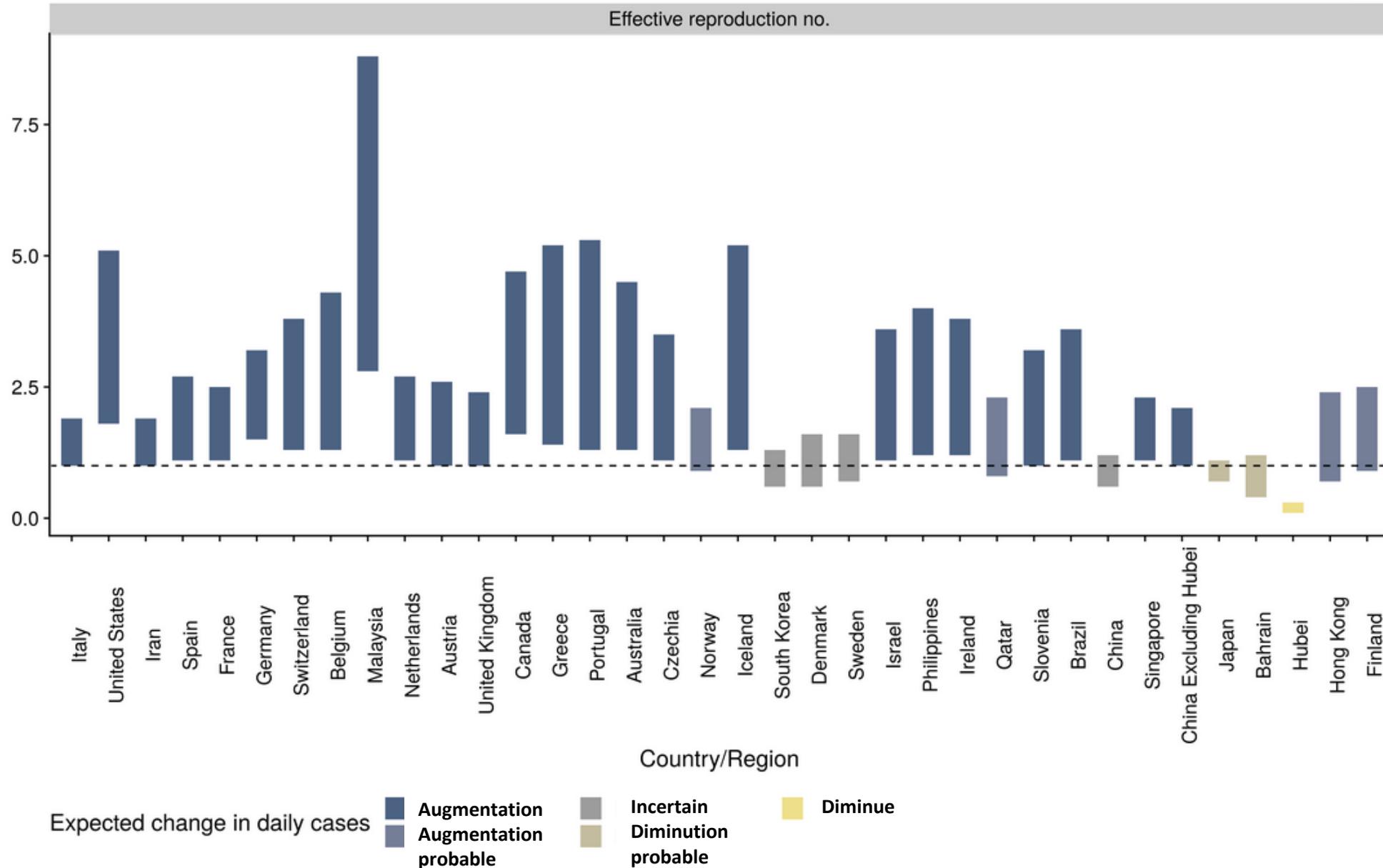
Le  $R_0$  est dépendant d'une région et d'une période par rapport à la densité de population en région urbaine vs rurale, l'organisation sociale ou la saisonnalité (pour les infections à moustiques). Le  $R_0$  de la rougeole varie de 5 à 60 dans ces 18 études ([Delamater, 2019](#))

Le  $R_0$  est presque toujours estimé rétrospectivement à partir de données séro-épidémiologiques ou en utilisant des modèles mathématiques théoriques

Le  $R_0$  est une estimation de la contagiosité qui est fonction du **comportement humain et des caractéristiques biologiques** des agents pathogènes.  $R_0$  n'est pas une mesure de la gravité d'une maladie infectieuse ou de la rapidité de propagation d'un pathogène à travers une population.

# R<sub>0</sub> dans le monde

**RO = 2-2,5  
(OMS)**

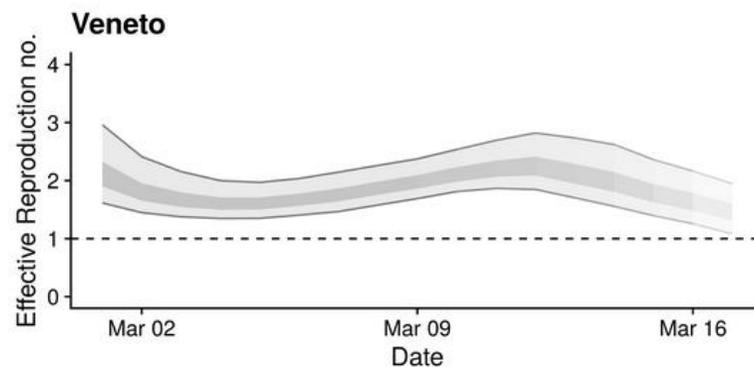
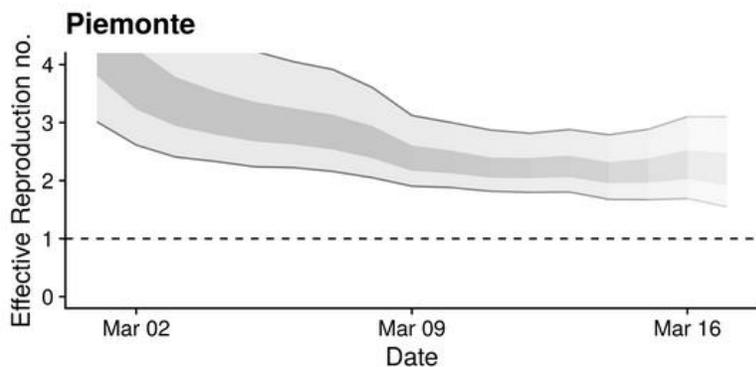
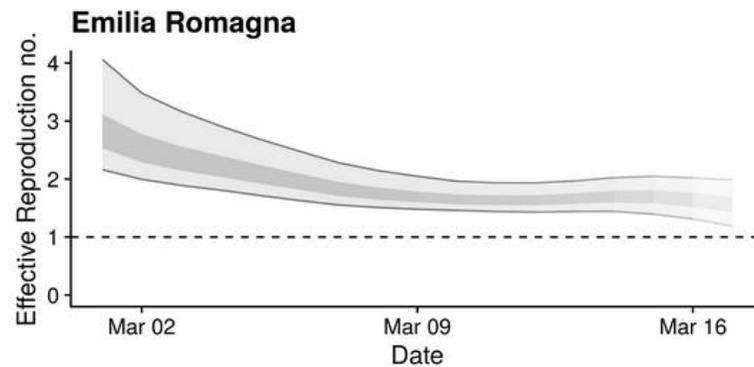
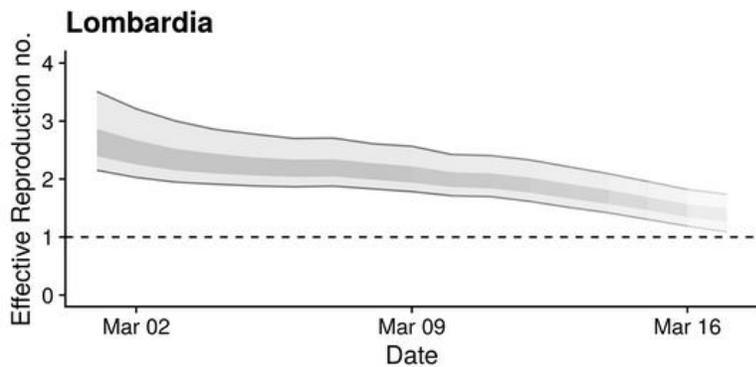


# R<sub>0</sub> en Chine

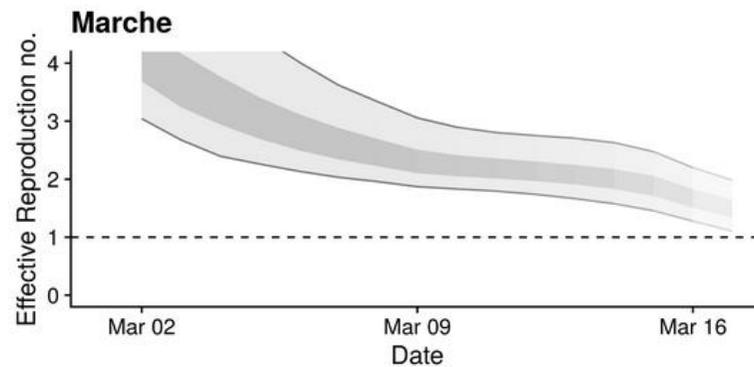
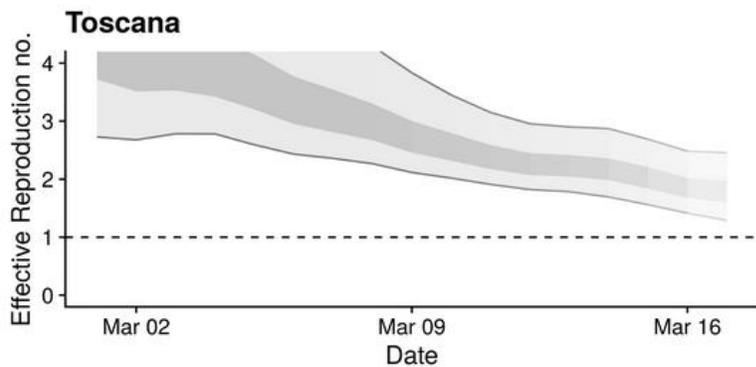
**RO = 2-2,5  
(OMS)**



# R<sub>0</sub> en Italie



**RO ENTRE 2 ET 4**



# COMMENT MODELISER UNE EPIDEMIE ?



Un modèle est une représentation limitée et simplifiée d'une réalité, un modèle n'est PAS cette réalité. "Tous les modèles sont faux, certains sont utiles"

Le modèle le plus simple est le modèle SIR développé par Kermack et McKendrick en 1927

C'est un modèle déterministe. Il est caractérisé par 3 populations d'individus :

- **S pour Sains/susceptibles** d'être infectés
- **I pour Infectés**
- **R les personnes Rétablies** (Recovered = guéries). Les personnes rétablies ne peuvent plus être ré-infectées (elles sont immunisées)

## Modèle SIR



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS & S(0) = S_0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I & I(0) = I_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I & R(0) = R_0 \end{cases}$$

# COMMENT MODELISER UNE EPIDEMIE ?

Chacune de ces 3 populations est variable au cours du temps :  
on fait un modèle avec des variables dépendantes du temps  
 $S(t)$ ,  $I(t)$  et  $R(t)$

Hypothèse ici : effectif de la population totale  $P$  constant  
d'où  $S(t) + I(t) + R(t) = P$

Ce système peut être représenté par des compartiments  
traversés par des flux entrants et sortants

$dS/dt$  correspond au flux d'individus sortants du groupe  $S$  Sains  
et devenant  $I$  Infectés

$\beta$  = taux de transmission = force d'infection, probabilité de  
transmission/contact

$\lambda$  = taux de guérison

$D = \lambda^{-1}$  = durée d'infection

$c$  = nombre de contacts/unité de temps

## Modèle SIR



$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS & S(0) = S_0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I & I(0) = I_0 \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I & R(0) = R_0 \end{cases}$$

$$R_0 = \beta c D$$

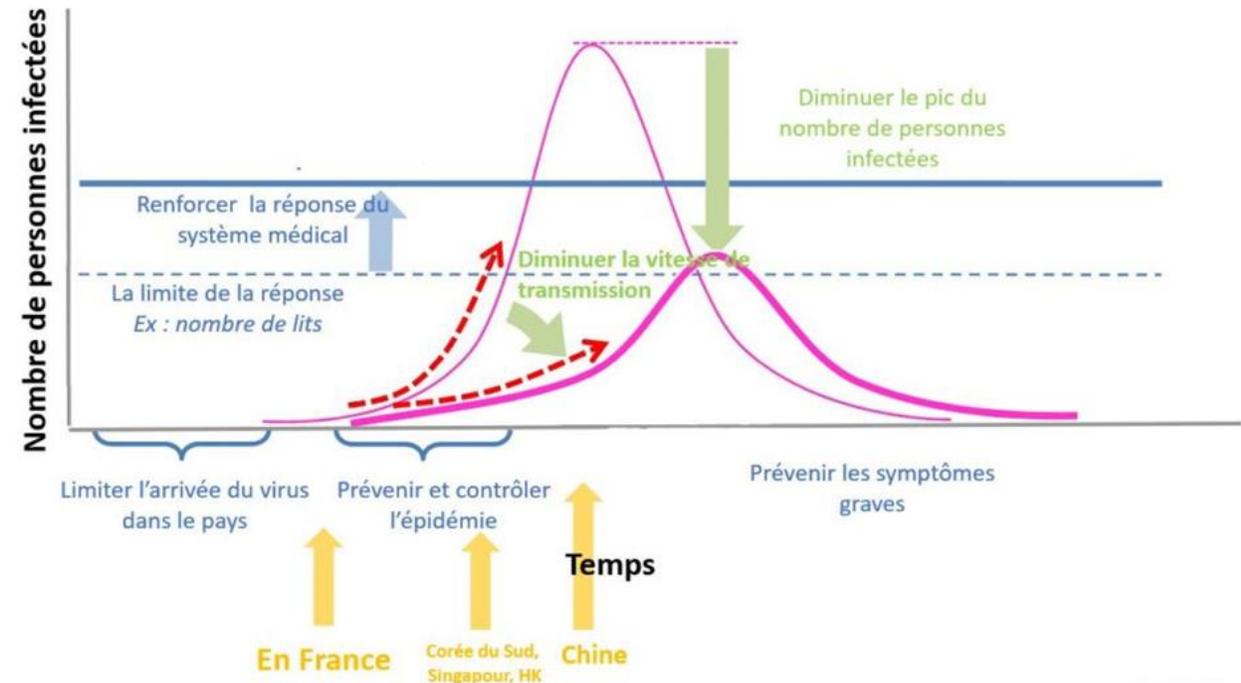
Si  $R_0 < 1$  : l'épidémie s'éteint

# EST-CE QUE L'ÉPIDÉMIE VA S'ARRÊTER ? POURQUOI RESTER CHEZ SOI ?

Les flambées de COVID-19 peuvent être endiguées et la transmission peut être enrayée, comme on l'a vu en Chine et en Corée du Sud avec des mesures de distanciation des individus (restrictions de déplacements, interdictions de rassemblement), isolation des cas et des rappels de mesures d'hygiène

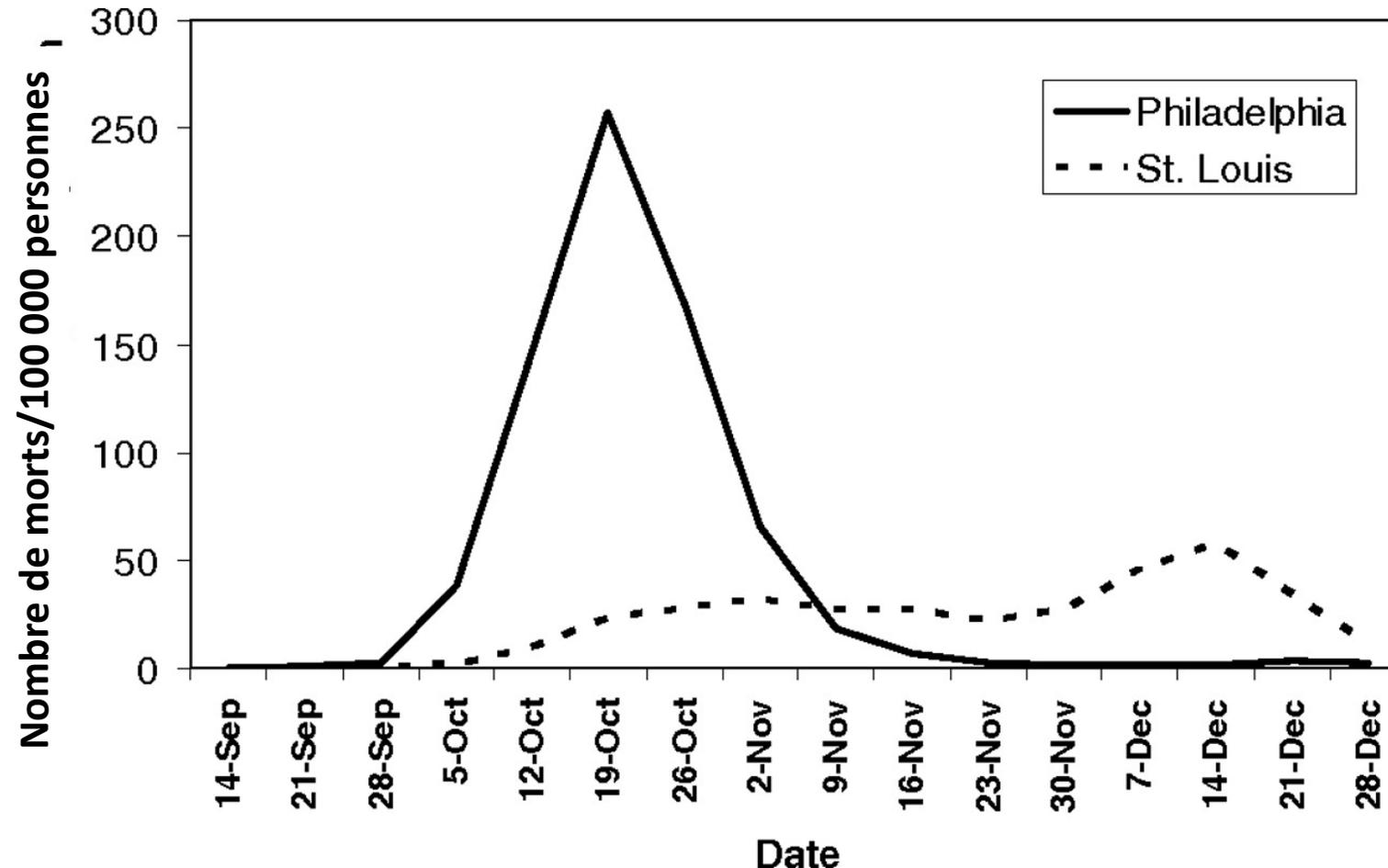
Ce qui s'est passé en Chine montre que la quarantaine, l'éloignement social et l'isolement des populations ont réussi à stopper l'épidémie.

Au fur et à mesure qu'une épidémie progresse, le taux de reproduction effectifs ( $R$ ) diminue jusqu'à ce qu'il tombe en dessous de 1 lorsque l'épidémie culmine. Elle va décliner **soit à cause de l'épuisement des personnes susceptibles d'être infectées et grâce à l'impact des mesures de lutte,**





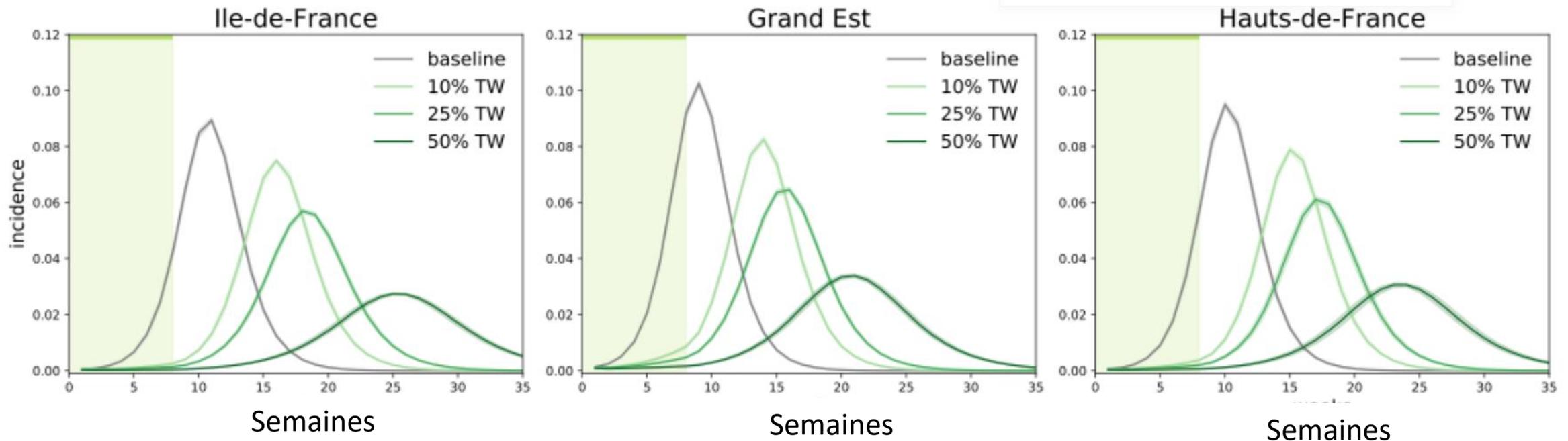
## Interdiction des rassemblements à St Louis durant la pandémie de Grippe de 1918 : pas de pic de décès



# EFFICACITE DES MESURES DE DISTANCIATION SOCIALE

## Retardement du pic d'épidémie de COVID-19 (incidence) selon le % de gens en télétravail (TW = Teleworking)

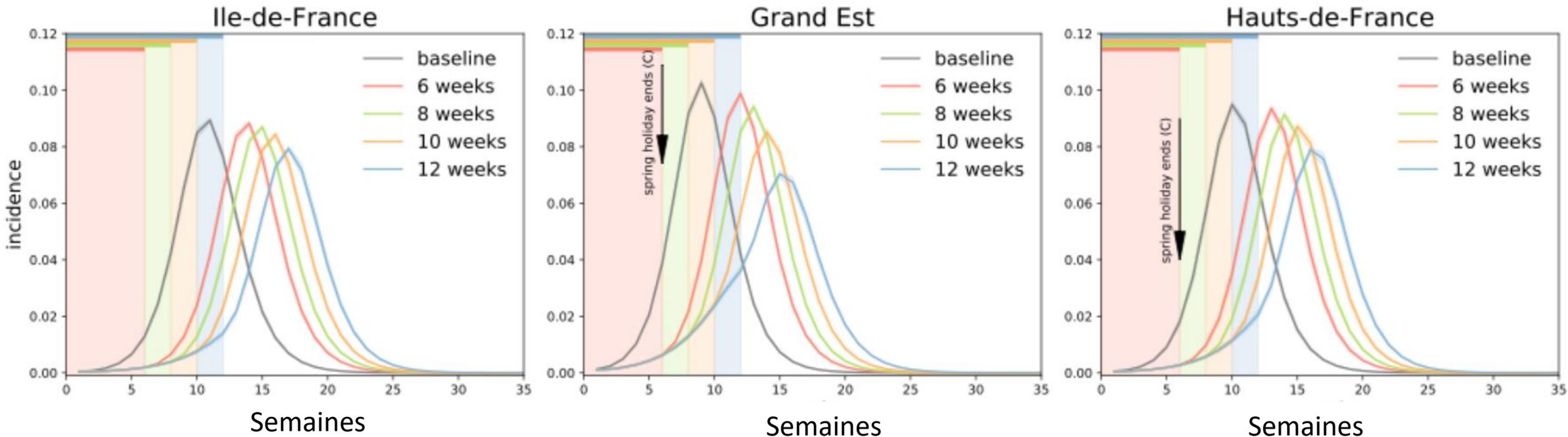
Seeding w/ 4x confirmed cases (75% underdetection)



Source : Laura Di Domenico et al. (2020) Expected impact of school closure and telework to mitigate COVID-19 epidemic in France



## Retardement du pic d'épidémie de COVID-19 selon la durée de fermeture des écoles (Week = en semaines)



Source : Laura Di Domenico et al. (2020) Expected impact of school closure and telework to mitigate COVID-19 epidemic in France

# RESSOURCES

- OMS Rapport de la situation (en anglais) : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- OMS Questions/réponses : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
- ECDC European Centre for Disease Control and Prevention : <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/all-reports-covid-19>
- [Ministère de la santé](#) en Italie
- [Santé Publique France](#)
- Situation à Singapour ([Ministère de la santé](#)) et les [stats](#)
- [USA CDC](#)
- [China CDC](#): weekly reports
- Province de Hubei en Chine ([Health Commission](#))
- [Wuhan Health Commission](#)
- InfoCoronavirus.be du [Ministère de la Santé Belge](#)
- Ministère de la Santé Japon : [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/newpage\\_00032.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/newpage_00032.html)
- Ministère de la Santé Singapour : <https://www.moh.gov.sg/covid-19>
- [INSERM](#), Institut [Pasteur](#)

# RESSOURCES

## **Pour aller plus loin, il y a les publications scientifiques :**

- dans les grandes revues biomédicales : [BMJ](#), [The Lancet](#), [JAMA](#), Nature, [Science](#), [NEJM](#). Attention, il faut bien distinguer les publications originales de recherche “Original Research” des lettres à l’Editeur “Letters” ou “ViewPoint” qui sont des opinions
- les préprints (attention, ces articles n’ont pas été évalués par un comité de lecture) : [medrxiv.org](#), [bioRxiv](#)
- Banque génomique : [GISAID.org](#)
- Séquences génétiques du COVID-19 et phylogénie : <https://nextstrain.org/ncov?c=country&dmin=2020-02-04&r=location>
- [MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis](#)

# RESSOURCES

## COVID-19 Maps & visuals

- [Coronavirus COVID-19 global cases](#) (Johns Hopkins)
- [Novel coronavirus \(COVID-19\) outbreak timeline map](#) (HealthMap)
- [Novel coronavirus infection map](#) (University of Washington)
- [COVID-19 surveillance dashboard](#) (University of Virginia)
- [Novel coronavirus \(COVID-19\) situation dashboard](#) (WHO)
- [Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) in the US](#) (CDC)
- [Geographical distribution of COVID-19 cases worldwide](#) (ECDC)
- [COVID-19 coronavirus tracker](#) (Kaiser Family Foundation)
- [COVID-19 coronavirus outbreak](#) (Worldometer)
- [Coronavirus: the new disease Covid-19 explained](#) (*South China Morning Post*)
- [Mapping the Wuhan coronavirus outbreak](#) (Esri StoryMaps)

**MERCI de me prévenir si vous voyez des erreurs**

**[Thibault.fiolet@inserm.fr](mailto:Thibault.fiolet@inserm.fr)**

**Ou sur les réseaux sociaux :**

**<https://www.facebook.com/quoidansmonassiette>**

**Quoidansmonassiette.fr**



**Suivre @T\_Fiolet**

**QUOI DANS MON ASSIETTE?**





# ATTENTION : cette diapo est un calcul personnel grossier /!\

Probabilité d'avoir un individu infecté en France lors d'un rassemblement de n personnes

## Nombre de personnes

|               |         | Nombre de personnes |     |      |      |        |         |
|---------------|---------|---------------------|-----|------|------|--------|---------|
|               |         | 0                   | 10  | 100  | 1000 | 10 000 | 100 000 |
| Nombre de cas | 100 000 | 0,1                 | 1,5 | 13,9 | 77,5 | 100    | 100     |
|               | 10 000  | 0                   | 0,1 | 1,5  | 13,9 | 77,5   | 100     |
|               | 3661    | 0                   | 0,1 | 0,5  | 5,3  | 42,1   | 99      |
|               | 1000    | 0                   | 0   | 0,1  | 1,5  | 13,9   | 77,5    |
|               | 100     | 0                   | 0   | 0    | 0,1  | 1,5    | 13,9    |
|               | 10      | 0                   | 0   | 0    | 0    | 0,1    | 1,5     |
|               | 0       | 0                   | 0   | 0    | 0    | 0      | 0,1     |

Proba  $\approx 1 - (1 - p_i)^n$  avec  $p_i$  = taux d'attaque = Incidence / population française  
 n = nombre de personnes à un rassemblement

Hypothèse : incidence homogène dans toute la France

T. Fiolet

QUOI DANS MON ASSIETTE?

